



**HAL**  
open science

# La prise en charge d'une femme épileptique en âge de procréer : les difficultés rencontrées lors de la contraception et de la préparation d'une grossesse

Justine Serranelli

## ► To cite this version:

Justine Serranelli. La prise en charge d'une femme épileptique en âge de procréer : les difficultés rencontrées lors de la contraception et de la préparation d'une grossesse. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297556

**HAL Id: hal-03297556**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297556v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2018**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

présentée et soutenue publiquement

le, 29/06/2018 sur un sujet dédié à :

**LA PRISE EN CHARGE D'UNE FEMME EPILEPTIQUE EN AGE DE  
PROCREER : LES DIFFICULTES RENCONTREES LORS DE LA  
CONTRACEPTION ET DE LA PREPARATION D'UNE GROSSESSE**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Justine SERRANELLI

née le 22/07/1991

**Membres du Jury**

Président :	M. DUPUIS François	Maître de Conférences
Directeur :	M. FERRARI Luc	Professeur des universités
Juges :	Mme. BERTRAND Isabelle	Maître de Conférences
	Mme. SCLAPARI Stéphanie	Pharmacien

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2017-2018  
DOYEN**

Francine PAULUS

***Vice-Doyen/Directrice des études***

Virginie PICHON

***Conseil de la Pédagogie***

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Président, Raphaël DUVAL

***Responsables de la filière Officine***

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

***Responsables de la filière Industrie***

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Responsables de la filière Hôpital***

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

***Responsable Pharma Plus ENSIC***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Responsable Pharma Plus ENSAIA***

Raphaël DUVAL

***Responsable Pharma Plus ENSGSI***

Igor CLAROT

***Responsable de la Communication***

Marie-Paule SAUDER

***Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle***

Béatrice FAIVRE

***Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage***

François DUPUIS

***Responsable ERASMUS***

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDIAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique

Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
<b>PROFESSEUR ASSOCIE</b>		
Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

\*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**



**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'** exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



# Remerciements

## **A Mon président de thèse**

*Monsieur François DUPUIS,*

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse  
Pour la qualité de vos enseignements durant toutes ces années universitaires  
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect

## **A mon directeur de thèse,**

*Monsieur Luc FERRARI*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter et d'encadrer cette thèse  
Pour votre disponibilité et vos conseils précieux  
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude

## **Aux membres du jury**

*Madame Isabelle BERTRAND*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse.  
Pour votre enseignement à la faculté et les connaissances que vous m'avez permis  
d'acquérir  
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

*Madame Stéphanie SCLAPARI*

Pour avoir accepté de juger ce travail  
Pour vos précieux conseils et votre soutien  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus respectueuse gratitude

## **A mes parents**

Pour m'avoir permis de devenir celle que je suis aujourd'hui  
Pour avoir toujours fait passer le bonheur de vos enfants avant le reste et nous avoir  
permis de faire de belles études.  
*Maman*, pour tous ces moments où tu as su arrêter le temps pour m'épauler dans  
mes révisions  
*Papa*, pour tous tes alexandrins d'encouragements avant chaque examen  
Avec tout mon amour, ma réussite est aussi la vôtre et je vous dédie aujourd'hui cette  
thèse

## **A mon frère**

*Théo*

Pour ta force et ton courage que tu as su me transmettre au bon moment  
Pour ta joie de vivre et ton humour inébranlable.  
Je suis ta plus grande fan et je suis fière de l'homme que tu es devenu. Je t'aime

## **A mes grands parents**

*Mami* pour tous nos fous rires, ta générosité et ton authenticité  
*Papi, Pépère et Mémère* partis trop tôt j'espère que de là-haut vous êtes fière de moi

## **A ma famille**

Pour votre bienveillance durant toutes ces années,  
*A mes oncles et tantes* qui ont aidé mes parents à me faire grandir  
*A tous mes cousins et cousines* pour toutes nos bêtises (que j'ai été rapporter)  
*A Solange et Flo* pour leur soutien et leur relecture de cette thèse

## **A toi mon cher et tendre,**

*Nicolas*

Pour tout l'amour que tu me donnes au quotidien,  
Pour avoir été présent durant toute la rédaction de cette thèse.  
Pour notre complicité, et pour toutes ces incroyables aventures que tu me fais vivre chaque jour  
Pour tous nos projets futurs, je t'aime

## **A ma belle famille**

*Typhaine*, merci de prendre soin chaque jour de mon frère  
*Mireille, Philippe, Thibaud, Johanny, Théo, Noa* pour tous les merveilleux moments passés en votre compagnie,

## **A mes amis**

*Claire* pour ces 25 belles années d'amitié, on a commencé les bancs de l'école ensemble et je suis fière de les terminer avec toi à mes côtés  
*Milazz* pour ta bonne humeur, tes aventures, ta sagesse et tes conseils précieux.  
*Océane*, car grâce à toi j'ai réussi la PACES et toutes ces années d'études en gardant le sourire.  
*Ana et Marie* parce que vous avez été les meilleures binômes du monde de fac mais surtout de soirée. Je suis fière d'avoir traversé toutes ces épreuves avec vous.  
*Poupy* parce que le stage hospitalier m'a permis de mieux te connaître au point que tu es devenu indispensable dans ma vie.

**A tous mes autres amis** (*Louloute, Stéphan, MéliMéloch, JH, Guillaume, Vanessa, Florine, Jérôme, Matom, Lucas, Florian, Lauranne, Pierre, Nathalia Jerem, Laura et tous les autres*) pour tous les fous rires, les soirées festives et les bons moments partagés.

**A toutes les équipes des pharmacies** qui m'ont accueillie (*Pharmacie des thermes, Pharmacie des Hauts de Vallières, pharmacie Cleyet-Merle*) pour m'avoir conseillée et transmis vos savoirs.

**A vous qui êtes présent aujourd'hui**, c'est pour moi un honneur de partager ce moment avec vous.

Merci

# Table des matières

Liste des abréviations :.....	4
Table des figures et tableaux.....	5
Introduction .....	6
<b>PARTIE I : L'EPILEPSIE ET SES TRAITEMENTS .....</b>	<b>7</b>
1. L'épilepsie.....	7
1.1. Définition .....	7
1.2. Diagnostic de l'épilepsie .....	7
1.3. Physiopathologie de l'épilepsie .....	8
1.4. Les crises .....	10
1.4.1. Les crises partielles .....	10
1.4.1.1. Les crises partielles simples.....	11
1.4.1.2. Les crises partielles complexes.....	11
1.4.2. Les crises généralisées.....	12
1.4.2.1. Le petit mal .....	12
1.4.2.2. Les crises myocloniques.....	12
1.4.2.3. Les crises cloniques.....	12
1.4.2.4. Les crises toniques .....	12
1.4.3. Le grand mal épileptique ou crise tonico-clonique.....	12
1.5. Origine et facteurs de risque des crises .....	13
1.5.1. L'origine de l'épilepsie.....	13
1.5.2. Les facteurs déclenchant une crise .....	13
2. Traitements.....	13
2.1. Traitement pharmacologique de l'épilepsie.....	14
2.1.1. Les principales molécules AEs.....	14
2.1.2. Pharmacocinétique et pharmacodynamique des traitements anticonvulsivants.....	16
2.2. Traitement chirurgical de l'épilepsie .....	16
2.3. Prise en charge d'une crise d'épilepsie avec perte de connaissance .....	17

2.4. Education thérapeutique et hygiène de vie .....	18
<b>PARTIE II : LA PRISE EN CHARGE PRÉ CONCEPTIONNELLE CHEZ LES FEMMES ÉPILEPTIQUES .....</b>	<b>19</b>
1. La préparation de la grossesse.....	19
1.1. Les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) .....	21
2. Effet des AEs sur la grossesse .....	22
2.1. L'effet des AEs sur la grossesse selon le CRAT et les RCP .....	23
2.1.1. Lamotrigine.....	23
2.1.2. Lévétiracétam, phénytoïne, oxcarbazépine.....	23
2.1.3. Gabapentine, prégabaline, carbamazépine .....	24
2.1.4. Ethosuximide -- Felbamate -- Phénobarbital -- Tiagabine -- Topiramate -- Vigabatrine -- Zonisamide --.....	24
2.2. Les AEs et leur action sur la grossesse selon des études.....	25
2.3. Le valproate de sodium (Dépakine®).....	28
<b>PARTIE III : LA CONTRACEPTION CHEZ LA FEMME ÉPILEPTIQUE.....</b>	<b>31</b>
1. La contraception .....	31
1.1. La contraception locale .....	32
1.1.1. Les dispositifs intra utérin.....	32
1.1.1.1. Le DIU au cuivre .....	32
1.1.1.2. Le DIU hormonal.....	34
1.1.2. Les spermicides .....	34
1.1.3. La cape cervicale et le diaphragme.....	36
1.1.4. Les préservatifs.....	37
1.2. La contraception hormonale :.....	38
1.2.1. Les contraceptions oestroprogestatives .....	38
1.2.1.1. La pilule combinée .....	39
Pilules combinées de première génération : .....	40
Pilules combinées de deuxième génération : .....	40
Pilules combinées de troisième génération : .....	40
1.2.1.2. Le patch contraceptif.....	41

1.2.1.3. L’anneau vaginal.....	41
1.2.2. La contraception progestative .....	42
1.2.2.1. La pilule microprogestative .....	43
1.2.2.2. L’implant .....	44
1.2.2.3. Les progestatifs injectables .....	44
1.3. Les méthodes naturelles.....	45
1.3.1. L’abstinence périodique (méthode Ogino).....	45
1.3.2. La méthode des températures .....	46
1.3.3. L’analyse de la glaire cervicale (méthode Billings) .....	46
1.3.4. Le retrait .....	47
1.3.5. La méthode MAMA (méthode de l’allaitement maternel et de l’aménorrhée)....	47
1.4. La contraception d’urgence.....	47
1.4.1. La contraception hormonale d’urgence .....	47
1.4.2. Le DIU au cuivre .....	48
1.5. Choix des contraceptifs.....	48
2. La contraception et les différentes interactions entre AEs et contraceptifs.....	49
2.1. L’effet des AEs inducteurs enzymatiques sur l’efficacité des contraceptions hormonales .....	51
2.2. Cas particuliers de la lamotrigine .....	53
2.2.1. Effet de la lamotrigine sur les progestatifs.....	54
2.2.2. Effet des contraceptifs oraux combinés sur la lamotrigine.....	55
2.2.2.1. Instauration d’une contraception hormonale chez les patientes sous lamotrigine .....	56
2.2.2.2. Arrêt d’une contraception hormonale chez les patientes sous lamotrigine	
56	
PARTIE IV : ROLE DU PHARMACIEN.....	57
Conclusion : .....	59
Bibliographie .....	62
ANNEXES.....	73

# Liste des abréviations :

AE : antiépileptique

AFTN : anomalie de fermeture du tube neural

AMDA : alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylmisoazol-4-propionate

AMM : autorisation de mise sur le marché

CHU : centre hospitalier universitaire

CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes

CYP 3A4 : cytochrome P 3A4

DIU : Dispositif intra utérin

DP : dossier pharmaceutique

EE : éthinylestradiol

EEG : Électroencéphalogramme

FE : femme(s) enceinte(s)

FEAP : femme(s) épileptique(s) en âge de procréer

FSH : hormone folliculo stimulante

GABA : acide gamma-amino-butérique

ILAE : international league against epilepsy

IP : indice de Pearl

IRM : imagerie par résonance magnétique

LH : hormone lutéinisante

MTHFR : méthylènetétrahyfolate réductase

MTR : methionine synthétase

NMDA : n-méthyl-d-aspartate

OR : Odd ratio

PLS : position latérale de sécurité

RCP : résumé des caractéristiques produits

RR : risque relatif

SUDEP : sudden unexplained death in epilepsy

# Table des figures et tableaux

## Figures :

Figure 1: Potentiel d'action (8).....	9
Figure 2: le collier du cycle(106).....	46
Figure 3: Moyens de contraceptions utilisé par les femmes de 15 à 45 ans en 2006 (n=2297)(132) .....	49
Figure 4 : courbes des concentration d'EE (A) et de lévonorgestrel (B) (○EE /lévonorgestrel seul, ● EE/lévonorgestrel associé à la lamotrigine (146) .....	54

## Tableaux :

Tableau I : AEs de première et de deuxième génération .....	15
Tableau II : Mécanisme d'action démontré X ou supposé (X) des médicaments AEs (6).....	16
Tableau III : Malformations et morts fœtales en fonction de l'AE : Carbamazépine, Lamotrigine, Phénytoïne, valproate de sodium(87).....	27
Tableau IV : Médicaments AEs en fonction de leur tératogénicité selon la revue Cochrane et les trois principaux registres de grossesse(20).....	28
Tableau V : Les différentes spécialités de dispositifs intra utérins au cuivre (104).....	33
Tableau VI: Exemple de spécialité disponibles en France (107).....	35
Tableau VII: Classement des AEs inducteurs enzymatiques(22,133,135-137) .....	51
Tableau VIII : Efficacité des contraceptions face à l'induction enzymatique des AEs (22,133,141).....	53



# Introduction

L'épilepsie est une maladie neurologique extrêmement fréquente qui se manifeste sous forme de crises convulsives de différents types.

En France, elle touche 500 000 personnes, dont environ 100 000 femmes en âge de procréer. Parmi elles chaque année, environ 6000 patientes sont concernées par une grossesse.

Ces dernières, tout comme leurs fœtus, sont susceptibles d'être confrontées à des problématiques de santé importantes en cas de survenue de crises d'épilepsie durant la grossesse. Surtout en cas de crise de grand mal, ainsi qu'à des risques tératogènes possiblement générés par les traitements antiépileptiques eux-mêmes (malformations congénitales, retard mental).

Il est donc préférable d'éviter toute grossesse non désirée chez les femmes sujettes à l'épilepsie et une planification de grossesse avec suivi médical intensif est nécessaire chez celles qui souhaitent avoir un enfant.

L'utilisation de moyens de contraception adéquats est donc cruciale dans le cas de la femme épileptique, même si leur mise en place reste délicate étant donné le fait que certains antiépileptiques (AE) entrent en interaction avec les contraceptions hormonales, réduisant leur efficacité.

Il existe donc une réelle problématique thérapeutique chez la femme épileptique en âge de procréer (FEAP). De nombreux traitements existent à l'heure actuelle pour traiter cette maladie et le pharmacien spécialiste du médicament est un acteur important dans la prise en charge des patientes concernées.

# PARTIE I : L'ÉPILEPSIE ET SES TRAITEMENTS

---

## 1. L'épilepsie

### 1.1. Définition

L'épilepsie est une pathologie touchant environ 500 000 personnes en France (1) qui se déclare généralement durant l'enfance. C'est une pathologie neurologique qui se manifeste sous forme de crises convulsives paroxystiques. (2)

La nouvelle définition selon la ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) du statut épileptique est celle-ci : « *Status epilepticus is a condition resulting either from the failure of the mechanisms responsible for seizure termination or from the initiation of mechanisms, which lead to abnormally, prolonged seizures (after time point t1). It is a condition, which can have long-term consequences (after time point t2), including neuronal death, neuronal injury, and alteration of neuronal networks, depending on the type and duration of seizures.* » (3) C'est-à-dire que l'épilepsie est due à un défaut des mécanismes qui empêchent les crises ou à un défaut des mécanismes qui déclenchent les crises. Celles-ci peuvent être anormalement longues et dépasser le temps dit t1 et même avoir des conséquences à long terme si la durée de la crise dépasse le temps dit t2. Ces deux temps sont définis selon les crises. Le point t1 indique quand le traitement doit être initié alors que le point t2 indique quand des conséquences à long terme peuvent apparaître. Dans l'exemple d'une crise tonico-clonique, le point t1 est à 5 minutes et le point t2 est à 30 minutes (3).

### 1.2. Diagnostic de l'épilepsie

Les moyens techniques actuels, tels que l'imagerie à résonance magnétique (IRM) et l'électroencéphalogramme (EEG), permettent de mieux comprendre l'épilepsie. (4) Le diagnostic est fait par un neurologue et se déroule en deux étapes : un interrogatoire qui permet de préciser les différents symptômes et un EEG qui permet de mesurer l'activité électrique du cerveau. (5)

L'interrogatoire est primordial, l'épilepsie pouvant se présenter sous différentes formes et varier en fonction de l'âge(1). Le récit de la crise par le patient ou par un témoin permet de déterminer les différents symptômes, leur chronologie et ainsi de diagnostiquer au mieux le type de crise. La répétition des crises permet d'affiner le diagnostic.

Au cours de l'EEG des électrodes posées sur le cuir chevelu permettent de mesurer les potentiels électriques cérébraux. Ainsi une dépolarisation massive (caractéristique de l'épilepsie) de la membrane neuronale est représentée sur l'EEG par une pointe. L'examen peut se dérouler pendant une crise du patient, on parle alors d'EEG critique. En dehors de

cette situation l'EEG est dit intercritique. On observe des anomalies dans la zone de dysfonctionnement.

Il est à noter que le résultat d'un EEG (critique ou intercritique) chez un patient épileptique peut se révéler normal, soit parce que le foyer du dysfonctionnement est trop profond, soit parce que les anomalies ne s'expriment pas au moment de l'enregistrement qui est limité dans le temps.(6)

Par ailleurs, c'est la récurrence des crises qui permet de diagnostiquer une épilepsie chez une personne. Il arrive que des personnes fassent des crises uniques sans pour autant être épileptiques. (6) Ces crises sont dues à une hyperactivité extrême d'un groupe de neurones corticaux appelé foyer épileptique. Cette suractivité est le résultat d'une dépolarisation provoquant un potentiel d'action qui s'étend ou non dans le cortex(5).

Souvent la littérature parle « d'épilepsies ». En effet, il existe différents types d'épilepsie, chacun correspondant à des syndromes spécifiques. Les diagnostics différentiels se font en fonction de l'âge du début des crises, des résultats de l'EEG, des signes cliniques des crises (car un même syndrome peut comporter plusieurs types de manifestations) et enfin de l'examen neurologique.

La démarche clinique se déroule donc en plusieurs étapes : tout d'abord le recueil d'informations cliniques subjectives (par le patient) et objectives (par l'entourage du patient, le patient présentant une amnésie concernant ses crises). En appui sur ces informations, le type d'épilepsie peut être identifié. Il importe également de pouvoir identifier la cause (traumatisme, génétique) des crises, si elle existe. Etant donné que c'est en fonction du syndrome épileptique spécifique qu'un traitement peut être déterminé, la récolte de l'ensemble de ces informations est primordiale, le syndrome épileptique conditionnant traitement et pronostic de la maladie.

### 1.3. Physiopathologie de l'épilepsie

L'épilepsie touche le système nerveux central. Ce dernier est composé de cellules gliales et de neurones considérés comme l'unité de base. Les neurones sont composés d'un corps (soma) délimité par une membrane. Le soma a des prolongements (dendrites et axones) qui permettent par l'intermédiaire d'une fente synaptique la connexion entre les différentes cellules neuronales. (7)

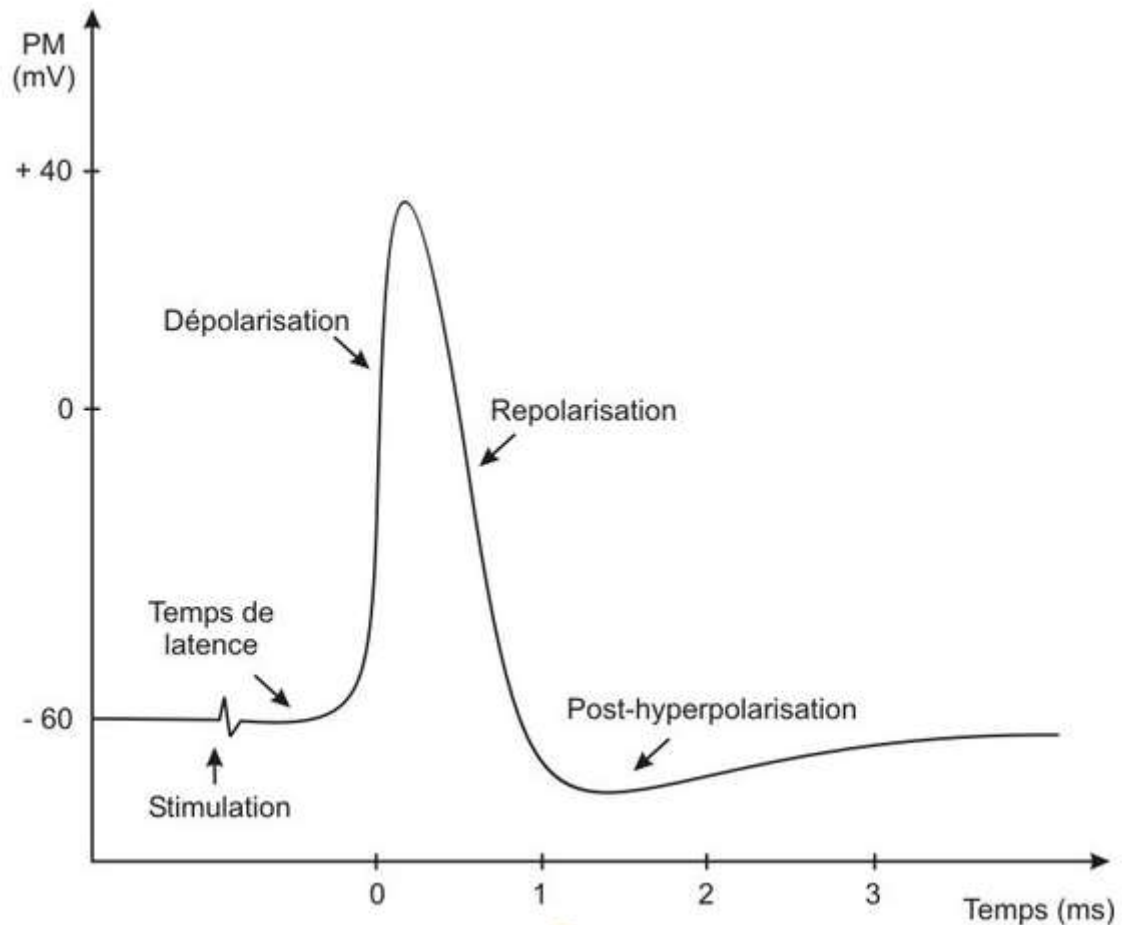


Figure 1: Potentiel d'action (8)

Ces neurones sont des cellules excitables capables de générer et transmettre un potentiel d'action. La variation du potentiel d'action de repos (environ -70mV) permet de coder l'information nerveuse. Ainsi dans le cerveau les informations sont communiquées de neurone à neurone grâce à la variation du potentiel d'action. (6)

Cette variation est créée par le passage d'ions (sodium, potassium calcium, chlorure) à travers des canaux perméables voltage-dépendants situés sur la membrane neuronale. L'augmentation du potentiel d'action est excitatrice et induit une dépolarisation. Au contraire un potentiel d'action diminué est inhibiteur et induit une hyperpolarisation. (Figure 1) (6) Ce sont les ions sodium qui sont à l'origine des différents phases du potentiel d'action. Au repos, les canaux sodium sont fermés, une légère dépolarisation suffit à les ouvrir. Alors les ions sodium entrent massivement dans la cellule et augmentent le potentiel de membrane. (8)

Les neurotransmetteurs génèrent également des variations de potentiels d'action. Ces molécules interfèrent au niveau des fentes synaptiques, permettant la communication d'un potentiel d'action. Certains neurotransmetteurs sont inhibiteurs tels que la glycine et l'acide gamma-amino-butyrique (GABA). Ce dernier est connu depuis de nombreuses années

pour son activité inhibitrice. Au niveau de la synapse ces deux neurotransmetteurs augmentent la perméabilité de la membrane post synaptique aux ions chlorure (Cl<sup>-</sup>), ce qui provoque une hyperpolarisation et un arrêt de la dépolarisation et de la propagation de l'influx nerveux. Les autres neurotransmetteurs tels que le glutamate et l'aspartate sont des médiateurs excitateurs. Ils agissent principalement au niveau de deux récepteurs : n-méthyl-d-aspartate (NMDA) et alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylmisoazol-4-propionate (AMDA). Ils augmentent la perméabilité aux ions calciques et aux ions magnésium qui provoquent une dépolarisation de la membrane.(6)

L'activité épileptique est caractérisée par une depolarisation massive paroxystique (paroxysmal dépolarisation shift ou PDS) entraînant des décharges de potentiels d'action appelées « bursts ». Il existe deux hypothèses pour expliquer l'origine de la dépolarisation massive paroxystique :

- Une hypothèse neuronale : avec des troubles des canaux ioniques causant un défaut de perméabilité dans la membrane du neurone et qui perturbe son équilibre
- Une hypothèse synaptique : impliquant des potentiels post-synaptiques excitateurs immense via les neurotransmetteurs excitateurs, ou potentiels post-synaptiques inhibiteurs insuffisants (6)

Une hypothèse n'exclut par l'autre, les deux pouvant coexister.

Une hyperpolarisation des cellules avoisinantes permet de limiter la décharge à cette zone. Une crise partielle est alors déclenchée. Si le nombre de neurones mobilisés pour l'hyperpolarisation est insuffisant et/ou si le système inhibiteur s'épuise, la décharge se généralise à l'ensemble des neurones. Une mobilisation suffisamment forte dès le début peut entrainer une crise généralisée d'emblée. (6)

#### 1.4. Les crises

Les crises d'épilepsie varient selon les patients et la localisation du groupe de neurones atteints. Elles sont partielles (une seule partie du cortex touchée) ou généralisées (l'ensemble du cortex touché avec propagation du potentiel d'action). Le foyer épileptique (groupe de neurone originaire de la crise) se trouve dans n'importe quelle région du cortex cérébral.(6)

##### 1.4.1. Les crises partielles

Les crises d'épilepsie partielles touchent généralement un seul hémisphère du cerveau. Les manifestations cliniques dépendent de la fonction des neurones touchés. Les crises partielles surviennent dans tout le corps ou seulement une partie. (5) Elles sont

provoquées par une dépolarisation limitée au foyer initial. (9) Mais cette dépolarisation peut s'étendre de proche en proche et devenir secondairement une crise généralisée. (2) Les crises partielles sont de courte durée et on trouve une certaine analogie d'une crise à l'autre.

Les crises partielles sont classées en deux types de crises :

- Les crises simples
- Les crises complexes

#### 1.4.1.1. Les crises partielles simples

Dans ce type de crise, il n'y a jamais d'altération de la conscience pendant leur survenue.

On distingue plusieurs crises :

- Les crises motrices qui se traduisent par la survenue de convulsions dans n'importe quelle partie du corps (membre, face). Elles se limitent à une partie du corps ou concerne un hémicorps. Elles peuvent aussi s'étendre (par exemple du pouce vers la main puis l'avant-bras, le bras, la face et enfin du membre inférieur). Les crises motrices peuvent affecter aussi le tonus (crises posturales) ou la parole (aphonie ou vocalise). À la suite des convulsions, une paralysie régressive (paralysie de Todd) peut apparaître durant quelques heures, voire quelques jours.
- Les crises sensitives qui se traduisent par la survenue de fourmillement et de picotement mais aussi par la présence d'hallucinations olfactives, visuelles, gustatives. Ces crises sont rarement douloureuses.
- Les crises à symptômes végétatifs qui se manifestent par la survenue de vomissement, pâleur du visage ou relâchement des sphincters. D'autres crises peuvent se manifester telles que les crises affectives (changement d'humeur), les crises cognitives (altération de la réalité) ou les crises dysmnésiques (impression de déjà vécu).

#### 1.4.1.2. Les crises partielles complexes

Ces crises s'accompagnent d'un trouble de la conscience soit en début ou en fin de crise et suivie par une amnésie.(9) On les appelle aussi crises psychomotrices car elles associent trouble de la conscience et automatisme. Elles sont directement complexes ou font suite à une crise partielle simple.(5)

Par exemple, on retrouve des automatismes oro-alimentaire tels que des mâchonnements, purléchages, déglutitions ou des automatismes gestuels simples (grattages, mouvements des mains) ou complexes (prendre un objet, faire du rangement).

D'autres automatismes sont verbaux, ou ambulatoires (continuer une activité en cours comme la marche, la bicyclette).

#### *1.4.2. Les crises généralisées*

Les crises d'épilepsie généralisées touchent les deux hémisphères. Elles surviennent brutalement.(2) La crise généralisée peut faire suite à une crise partielle et peut être précédée d'une aura.(5) Il existe plusieurs types de crise généralisée.

##### 1.4.2.1. Le petit mal

Le petit mal est caractérisé par des absences. Ce sont surtout les enfants et les adolescents qui en souffrent. Ces absences correspondent à une suspension de la conscience.(2) Il est souvent indécélable car la crise dure quelques secondes.(5)

##### 1.4.2.2. Les crises myocloniques

Dans ce type de crises généralisées, le patient ne perd pas conscience. Il subit des secousses musculaires brèves bilatérales et symétriques qui provoquent sa chute.(9) Ces secousses sont souvent localisées au niveau des jambes, bras et épaules et touchent généralement un ou plusieurs couples de muscle agoniste-antagoniste.(5)

##### 1.4.2.3. Les crises cloniques

Ces crises sont représentées par des secousses musculaires segmentaires et répétitives. Ces contractions sont rythmées et régulières. Elles sont accompagnées par un déficit moteur et une altération de la conscience.

##### 1.4.2.4. Les crises toniques

La crise tonique correspond à une contraction musculaire intense et soutenue avec altération de la conscience et apnée. Elle dure entre 10 et 15 secondes.(5) Elle survient surtout la nuit, et provoque des apnées ainsi que des troubles végétatifs.(9)

#### *1.4.3. Le grand mal épileptique ou crise tonico-clonique*

Habituellement, elle se déroule en trois phases.

Tout d'abord une phase tonique pendant 1 à 2 minutes : raidissement de tous les muscles (rachis, thorax, face) provoquant un blocage de la respiration et une cyanose. Cette phase est brutale et sans signes précurseurs, l'épileptique perd conscience dès cette première étape. La perte de conscience et la survenue violente de la crise sont responsables de chutes dangereuses. De plus, des troubles végétatifs sont observés : révulsion des yeux, tachycardie, augmentation de la tension artérielle, mydriase. Puis une phase clonique caractérisée par des secousses dans tout le corps, d'abord rapprochées, puis espacées. Elle dure quelques minutes. Et enfin la phase résolutive : durant celle-ci, on note un relâchement musculaire complet avec un relâchement des sphincters et une hypersialie.

Durant toute la crise, le patient est inconscient et peut le rester pendant plusieurs heures après sa fin. (2)

## 1.5. Origine et facteurs de risque des crises

### 1.5.1. L'origine de l'épilepsie

Les causes de l'épilepsie sont mal connues. Les épilepsies héréditaires sont peu fréquentes sauf pour certaines formes d'épilepsie rares. Généralement elles sont d'origine idiopathiques, symptomatiques ou cryptogéniques. L'épilepsie idiopathique apparaît chez des sujets ayant un seuil épileptogène anormalement bas. Ces sujets n'ont aucune lésion cérébrale et la fréquence des crises diminue généralement avec l'âge (6).

L'épilepsie symptomatique est secondaire à une atteinte du système nerveux central. Ce type d'épilepsie touche généralement l'adulte car l'installation de la lésion épileptogène peut être longue. La lésion épileptogène s'exprime plus facilement chez les sujets ayant une prédisposition génétique à convulser. L'épilepsie peut être induite par des traumatismes crâniens, tumeurs cervicales, séquelles d'un acte chirurgical, le diabète, un accident vasculaire cérébral, ainsi que les infections telles que les méningites. (5)

L'épilepsie est dite cryptogénétique lorsque ni les antécédents, ni l'examen neurologique ou l'exploration neuroradiologique ne mettent en avant une cause précise. (6)

### 1.5.2. Les facteurs déclenchant une crise

Les états de stress ou de fatigue peuvent provoquer des crises, ainsi que d'autres facteurs tels la fièvre ou certains produits : alcool ou médicaments. Certains médicaments sont susceptibles d'abaisser en effet le seuil épileptogène et de provoquer des crises : les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques, les IMAO, le lithium ; les opioïdes, les anticholinestérasiques, sétrons, quinolones, lactamines, anesthésiques locaux, produits de contrastes (5).

D'autres personnes peuvent encore souffrir d'une épilepsie photosensibilisante. Le déclenchement d'une crise se fait par des stimuli visuels : lumière stroboscopique (boîte de nuit), lumière naturelle (réfléchiée par eau ou neige, allée bordée d'arbre), lumière intermittente (une stimulation lumineuse entre 10 et 30 hertz), télévision, ordinateur, jeux vidéo (station devant un écran avec stress et violence de scène) (10).

## 2. Traitements

Les traitements AEs ont pour but de supprimer les crises d'épilepsie ou au moins de diminuer leur fréquence en durée ou en intensité. Ils permettent une amélioration de la qualité de vie des patients (9,11,12).



Un traitement est instauré si et seulement si un diagnostic de l'épilepsie est avéré. Une ou plusieurs crises liées à une maladie neurologique ne justifie(nt) pas d'emblée la prescription d'AE.

De plus le traitement doit être établi en fonction de l'étiologie de l'épilepsie. (6) On distingue essentiellement deux types de traitement : soit chirurgical, soit pharmacologique.

### 2.1. Traitement pharmacologique de l'épilepsie

Le premier traitement utilisé dans l'épilepsie fut le bromure, en 1857. Il fut pendant de nombreuses années la seule approche pharmacologique de l'épilepsie. Au début des années 1900, ont été découverts deux autres AEs, avec des effets indésirables moindre par rapport au bromure : la phénobarbitone (1912) et la phénytoïne (1938). Les AEs ont connu une grande expansion à partir des années 1960 grâce à une meilleure connaissance de l'encéphale et des neurotransmetteurs. À l'heure actuelle, il existe environ une vingtaine de traitements AEs. (12).

Les traitements AEs sont mis en place par un spécialiste en fonction du type de crise, des comorbidités, des traitements concomitants mais aussi en fonction des molécules AE (tolérance, efficacité, mécanisme d'action, pharmacocinétique). Une fois le premier traitement mis en place, c'est le médecin traitant qui prend le relai pour les ordonnances suivantes. Environ 70% des épilepsies sont sensibles aux traitements pharmacologiques.(13) En premier lieu, le traitement instauré est une monothérapie, commencée par doses faibles puis augmentée progressivement afin d'arriver à une dose d'entretien (qui correspond à la dose minimale efficace permettant la disparition des crises). Il est à noter que l'échec d'une monothérapie peut conduire à une autre monothérapie ou à une bithérapie. Le changement doit se faire de manière progressive avec chevauchement des deux traitements. Au cours de cette période le patient est plus sujet aux crises. (1,11)

Le traitement AE assure une meilleure qualité de vie au patient s'il est observant. En effet l'inobservance de traitement peut augmenter la fréquence des crises. Il est donc impératif de ne jamais arrêter un traitement AE brutalement. Par ailleurs, la prise d'autres traitements peut interagir avec le traitement en cours, il est nécessaire que le patient prenne l'avis d'un professionnel de santé en cas de mise en place de tout nouveau traitement. (11)

#### 2.1.1. Les principales molécules AEs

Les médicaments AEs peuvent être classés de différentes façons. On distingue notamment les AEs de première génération : acide valproïque, benzodiazépine (diazépam, clonazépam, clobazam), barbiturique (phénobarbital, primidone), carbamazépine, hydantoïne (phénytoïne, fosphénytoïne), éthosuximide. Les autres AEs sont dits de deuxième génération :

lévétiracétam, oxcarbazépine, lamotrigine, topiramate, gabapentine, tiagabine, vigabatrine, prégabaline, zonisamide, felbamate. (Tableau I)

Tableau I : AEs de première et de deuxième génération

AE de première génération	AE de seconde génération
Phénobarbital	Vigabatrine
Phénytoïne	Felbamate
Primidone	Gabapentine
Ethosuximide	Lamotrigine
Carbamazépine	Tiagabine
Valproate de sodium	Oxcarbazépine
Diazépam	Lévétiracétam
Clonazépam	Vigabatrine,
Clobapam	Prégabaline
	Zonisamide
	Stiripentol

Certains AEs sont dits inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. Ces capacités génèrent de nombreuses interactions médicamenteuses.

Les AEs inducteurs enzymatiques sont la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine l'oxcarbazépine, le topiramate et l'acide valproïque<sup>1</sup>. L'ensemble de ces médicaments diminuent l'efficacité des traitements associés par augmentation du métabolisme hépatique. L'acide valproïque qui est le seul AE inhibiteur enzymatique augmente l'efficacité des traitements associés par diminution de leur métabolisme hépatique avec pour conséquence un risque de surdosage. En effet l'acide valproïque possède la faculté d'être inducteur et inhibiteur enzymatique. Il induit la régulation de l'expression des gènes enzymatique du CYP 450 entre autre et inhibe les enzymes de façon compétitives.

Comme tous médicaments, les AEs peuvent générer des effets indésirables. Ceux qui sont le plus fréquemment rencontrés sont : des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des troubles cutanées (Lamotrigine : syndrome de Lyell), des troubles visuels (Vigabatrine dont la prescription entraîne une obligation de dépistage d'anomalie du champ visuel dès la mise en place du traitement) et des troubles neurologiques (sédation, somnolence, vertiges, confusion). La tiagabine et l'acide valproïque ont une toxicité hépatique. (14) Et le felbamate, enfin, a une toxicité hématologique et hépatique.

<sup>1</sup> D'après la thèse de M. Luc FERRARI (1990) : Thèse intitulée : "Effet d'un traitement chronique à l'acide valproïque sur le cytochrome P450 total du cerveau de rat" (communication personnelle)

Les AEs agissent selon différents mécanismes d'action. En effet leurs propriétés pharmacologiques s'appuient sur trois processus électrophysiologiques : (Tableau II).

- Augmentation de l'inhibition gabaergique
- Réduction de la transmission excitatrice (glutamate)
- Modulation des conductances ioniques membranaires sodique, calcique, potassique ce qui permet de stabiliser la membrane (6,9)

Tableau II : Mécanisme d'action démontré (X) ou supposé (X) des médicaments AEs (6)

Molécule	Antagoniste du glutamate	Action gabaergique	Blocage des canaux sodiques	Blocage des canaux calciques
Phénobarbital		(X)	X	
Carbamazépine			X	
Phénytoïne			X	
Valproate de sodium		(X)	X	(X)
Ethosuximide				X
Felbamate	X	X	X	X
Gabapentine		(X)		X
Lamotrigine			X	X
Levetiracetam			X	X
Topiramate	X	X	X	X
Tiagabine		(X)		
Oxcarbazépine			X	X

### 2.1.2. Pharmacocinétique et pharmacodynamique des traitements anticonvulsivants

Les principales caractéristiques pharmacologiques des AEs sont résumées en ANNEXE 1-5.

## 2.2. Traitement chirurgical de l'épilepsie

Le traitement chirurgical de l'épilepsie s'adresse surtout aux personnes résistantes aux traitements médicamenteux AEs (environ 30% d'entre elles) car leur seul recours est la chirurgie. (4).

C'est grâce à l'encéphalogramme, découvert dès 1920 par le psychiatre allemand Hans Berger qu'ont pu être détectés les foyers épileptiques, entraînant la possibilité d'instaurer des traitements chirurgicaux.(12)

Il existe deux types de chirurgie :

- La chirurgie curative, avec exérèse de la zone épileptique. Elle ne peut être mise en place que si la localisation du foyer épileptique est déterminée avec certitude et ne présente pas de conséquence fonctionnelle. Ce type de chirurgie est envisagé dans les épilepsies partielles pharmaco-résistantes.

- La chirurgie palliative, dont le but est de diminuer la transmission de la décharge en sectionnant les voies de transmission de la décharge épileptique. On l'utilise lorsque la zone épileptogène n'est pas accessible ou lorsque l'exérèse serait susceptible d'avoir des conséquences fonctionnelles. (6).

Avant chaque chirurgie, le patient se rend dans un centre de chirurgie de l'épilepsie afin de procéder à un bilan préchirurgical. Ce bilan, réalisé par une équipe pluridisciplinaire, permet de déterminer avec exactitude la localisation du foyer ainsi que l'absence de risque de conséquence fonctionnelle. A la suite de ce bilan, plusieurs opérations peuvent être proposées aux patients. Environ 12000 épileptiques peuvent prétendre à une chirurgie en France mais seule une centaine d'opération sont réalisées chaque année. Pourtant les résultats de la chirurgie sont encourageants : 67-85% des patients voient leur épilepsie stabilisée.(1,6)

Un autre traitement chirurgical consiste à implanter un stimulateur de type pacemaker au niveau du nerf vague qui envoie régulièrement une décharge électrique. Le mécanisme d'action est encore mal élucidé étant donné que le nerf vague est un nerf descendant. La stimulation électrique du nerf vague transmet des informations à différentes zones du cerveau et cela impacte les foyers épileptiques. Grâce à cette technique, il y a une diminution de fréquence des crises chez 40% des patients. Cette stimulation est principalement proposée aux patients non candidats à la chirurgie et pharmacorésistants. Une étude au centre hospitalier universitaire (CHU) d'Amiens sur 29 enfants âgés de 3,5 à 18 ans a démontré que la fréquence des crises diminuait grâce à cette technique. Il est cependant à noter qu'après trois mois de stimulation, elle restait plus efficace sur les épilepsies partielles que les autres. Une amélioration de la qualité de vie a été notée chez 38% des patients.(6,13,15,16)

### 2.3.Prise en charge d'une crise d'épilepsie avec perte de connaissance

Au déclenchement de la crise il est important d'anticiper le risque de chute et de libérer un espace autour de la personne. Il faut ensuite l'accompagner dans sa descente. Une fois la personne à terre, contrairement aux idées reçues, il ne faut pas mettre un objet dans sa bouche (dans le but d'éviter la morsure de la langue), car il y a un risque de gêne respiratoire. Pendant la phase postcritique, le patient doit être mis en position latérale de sécurité (PLS) au plus vite. Ces pratiques doivent être connues et pratiquées par l'entourage de la personne épileptique (famille, entourage scolaire, professionnel). Il est aussi utile de noter la durée de la crise et de son déroulement. L'entourage doit aussi penser à appeler le SAMU si la crise est anormalement longue. Ainsi, le médecin urgentiste dépêché sur place

pourra administrer un traitement d'urgence par voie rectale : benzodiazépine (diazépam : 0,5mg/kg) (1,11)

#### 2.4. Education thérapeutique et hygiène de vie

L'éducation thérapeutique aide le patient à avoir une compréhension de sa maladie. Il est sensibilisé à ses différents traitements, aux conséquences de sa maladie sur sa vie sociale et professionnelle. Des associations lui permettent d'échanger avec d'autres personnes épileptiques (épilepsie-France, fondations épilepsie).

La difficulté pour le patient épileptique est que sa vie entière est impactée par sa maladie. Il doit d'avoir une hygiène de vie irréprochable. En effet une perte de sommeil ou une prise d'alcool ont la capacité d'induire des crises. Certains sports et métiers lui sont fortement déconseillés, ainsi que certains loisirs tels que la plongée, la gymnastique, les sports de combat... Les métiers qui déséquilibrent le sommeil présentent des dangers en cas de crises et ceux demandant une attention prolongée sont même parfois interdits par la loi. L'acquisition du permis de conduire (et sa conservation) requiert le passage devant la commission médicale départementale qui accorde ou non une autorisation temporaire d'aptitude. Enfin, le traitement anti épileptique entraîne des effets indésirables et nécessite de la part de la personne épileptique une constance et une régularité dans son suivi biologique. Malgré cette somme d'interdits et de contraintes, il est important d'encourager la personne épileptique à mener le plus possible une vie normale.

En ce qui concerne la FEAP, des contraintes supplémentaires s'avèrent nécessaires. Il y a pour elle non seulement une exigence d'adaptation de sa contraception à son traitement anti épileptique, mais également une nécessité de planification en cas de désir de grossesse afin de lui garantir le meilleur suivi possible par son spécialiste qui déterminera avec elle l'AE qui lui conviendra au mieux durant cette période. (1,5,6,11)

# PARTIE II : LA PRISE EN CHARGE PRÉ CONCEPTIONNELLE CHEZ LES FEMMES ÉPILEPTIQUES

---

## 1. La préparation de la grossesse

En dépit des facteurs de risques induits par les traitements, ceux-ci ne doivent pas être interrompus pendant la grossesse. En effet si une crise se déclare chez la femme gravide, il y a un risque d'accouchement prématuré avec nouveau-né hypotrophe. En cas de grand mal, il peut même se produire une anoxie voire une mort fœtale. Enfin une chute pendant une crise peut provoquer un traumatisme obstétrical.

Comme nous le disions en introduction, en 2010 en France, environ 100 000 femmes en âge de procréer ont souffert d'épilepsie et chaque année, environ 6000 patientes épileptiques sont concernées par une grossesse. Cela représente 3 à 5% des grossesses. Dans 92 à 96% des cas, les grossesses se déroulent sans complications mais l'épilepsie chez la femme enceinte (FE) engendre des risques malformatifs pour le fœtus. (17-19). La fréquence de malformations fœtales pour les femmes épileptiques sous traitement est de 6 à 8% soit 2 à 3 fois supérieure à la population générale. Certaines sont plus graves et concernent le cœur, le squelette, l'appareil digestif, rénale et urinaire, le système nerveux (spina bifida). D'autres sont moins importantes comme les fentes labio-palatines, le bec de lièvre. Ces malformations apparaissent essentiellement durant les quatre premiers mois de grossesse. Tous les médicaments AEs sont considérés comme tératogènes et peuvent expliquer ces malformations (perturbations de la division cellulaire). De plus, les AEs induisent un risque de troubles neurodéveloppementaux pour l'enfant.(20,21)

Face à ces risques il est impératif d'adapter au préalable les traitements AEs. Pour qu'une grossesse se déroule correctement, il est nécessaire que l'épilepsie soit bien stabilisée durant la grossesse. En effet la malformation congénitale dépend de plusieurs facteurs : le type de médicament AE, le nombre de médicaments AEs, et la dose. Dans l'idéal la patiente doit donc être traitée par monothérapie à la dose efficace la plus faible avec un AE à faible risque malformatif.

Il est important de savoir que la polythérapie peut tripler le taux de malformations chez le fœtus, pouvant donc aller jusqu'à 15 % en cas de prise de plusieurs anticonvulsivants. (22).

Il est important cependant de rassurer les femmes concernant leur pathologie, et les risques qu'elles encourent. Les risques cités peuvent être faibles car proportionnels à la fréquence des crises. En ce qui concerne les femmes ayant des crises partielles (simples ou complexes), aucun argument n'existe sur un impact délétère sur le développement du fœtus, en dehors d'une chute. La probabilité que la grossesse se déroule correctement reste donc élevée même si le taux de complication chez ces femmes est supérieur à celui des femmes non épileptiques. (21)

Ainsi la préparation d'une grossesse chez la femme épileptique est primordiale. Cette préparation dans le sens d'adaptation de traitement en fonction du projet de grossesse, éducation et anticipation des risques liés à la pathologie épileptique et aux traitements. Cette préparation doit être faite le plus tôt possible afin que le neurologue ait du temps pour adapter au mieux le traitement AE. Le praticien devra discuter avec la patiente de la balance bénéfice-risque afin de permettre à la FEAP de prendre une décision éclairée.(23). Une grossesse est l'occasion de revoir le traitement et de se demander s'il est toujours d'actualité. Le neurologue peut même envisager un arrêt de traitement s'il n'y a pas eu de crise depuis plusieurs années. Et une surveillance particulière par le neurologue et l'obstétricien s'effectuera tout au long de la grossesse. Enfin il est recommandé aux FE épileptiques d'être suivies par une maternité possédant un plateau technique permettant une réanimation maternelle et fœtale.

Dans une étude sénégalaise menée en 2011 sur 120 patientes épileptiques dont 45,83% souffraient d'épilepsie généralisée, 64,86% avaient noté une augmentation de la fréquence des crises pendant leurs grossesses. (24) On considère qu'au cours de la grossesse la fréquence des convulsions :

Augmente dans 35% des cas

Reste stable chez 55% des patientes

Diminue dans 10 % des cas (23)

Par ailleurs, il est important de prendre en compte le fait que les changements physiologiques liés à la grossesse sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'anti épileptique.

Premièrement l'absorption, la diffusion, la métabolisation et l'élimination des médicaments peuvent être modifiées au cours de la grossesse. Le volume de distribution augmente chez les FE et donc, par conséquence, la concentration plasmatique des médicaments diminue. Deuxièmement les troubles digestifs éventuels de début de grossesse (vomissements) diminuent l'absorption des médicaments. Enfin, l'observance des médicaments AEs n'est pas toujours respectée par la mère du fait des risques de

malformation du fœtus imputables à certains traitements. Cette attitude peut cependant engendrer des problématiques importantes car sans traitement adéquat, une crise d'épilepsie peut survenir, pouvant provoquer chez la mère et l'enfant une hypoxie ainsi qu'une acidose. Et il est important de remarquer que l'état de mal épileptique est, quant à lui, responsable d'une mortalité maternelle élevée (19), sachant qu'un arrêt brutal du traitement peut conduire à une mort subite (SUDEP : acronyme anglais signifiant mort subite inexplicable chez les patients épileptiques).

Il est donc primordial de sensibiliser la femme enceinte ou en projet de grossesse à l'importance de ne pas arrêter ses traitements anti épileptiques en cours de gestation.

### 1.1. Les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN)

La fréquence des AFTN est estimée à environ 1 à 4 pour mille naissances. Cette fréquence fluctue en fonction des origines ainsi que des pathologies et des antécédents. Les AFTN sont des malformations congénitales. Ce sont les arcs postérieurs du tube neural qui ne se ferment pas. Cela peut induire des anencéphalies latérales, mais également des encéphalocèles, des spina bifida ouverts ou fermés, qui provoquent des handicaps parmi lesquels on trouve entre autres la paraplégie, l'hydrocéphalie ou encore l'incontinence sphinctérienne.(20)

La présence dans l'organisme d'acide folique (ou vitamine B9), molécule qui joue un rôle décisif dans la division cellulaire chez l'embryon, est primordial dans fermeture du tube neural. (20)

Lors d'une grossesse la fermeture du tube neural se produit très tôt : entre la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Cette fermeture survient généralement au moment où la femme apprend sa grossesse. C'est pourquoi il est nécessaire d'agir en amont. Ainsi l'amélioration du statut en folate chez les femmes en cas de désir de grossesse fait partie des neuf objectifs spécifiques du programme national nutrition santé (PNNS) (61,66-68). Cette supplémentation est censée empêcher la mauvaise fermeture du tube neural. Chez les femmes non épileptiques la mise en place d'un traitement par acide folique à une dose de 0.4g est donc préconisée plusieurs mois avant la conception et au moins deux mois après la date de début de grossesse.

En ce qui concerne les femmes enceintes souffrants d'épilepsie, la problématique de carence en folates est capitale du fait de l'accroissement de l'élimination de l'acide folique (valproate de sodium et carbamazépine) provoqués par certains AEs. Une supplémentation en acide folique est donc fortement recommandée chez toutes les femmes épileptiques au moins un mois avant la date de début de grossesse. Cette supplémentation est de 1-5mg/j chez les femmes épileptiques.(28) Néanmoins l'efficacité de cette mesure n'est pas



clairement établie. En effet d'après le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) elle serait même inutile(29). Des études contredisent l'efficacité de cette mesure (30,42). La supplémentation en acide folique en période périconceptionnelle, peu importe la posologie et la dose, serait finalement inefficace pour prévenir les malformations liées à la mauvaise fermeture du tube neural. Certaines de ces études expliquent effectivement qu'il n'y a pas de variations significatives du taux de malformation avec une supplémentation d'acide folique. (31,36,38,40,41). D'autres remarquent une diminution du taux de malformation mais une protection incomplète contre les AFTN (30,39,42). Un grand nombre de ces études parlent de génétique favorable aux AFTN et pensent que l'action des AEs sur la fermeture du tube neural est multifactorielle et donc que l'acide folique ne serait pas le seul facteur incriminé dans la mauvaise fermeture du tube neural. (37,39,42) Néanmoins certaines d'entre elles préconisent quand même une supplémentation en acide folique en période périconceptionnelle (32,37,42) et même à forte dose(5mg/j) (31). L'étude NEAD, a prouvé que la supplémentation en acide folique avant la grossesse augmente le QI à l'âge de 6 ans.(43) La réadaptation des traitements AEs avant la grossesse n'est donc pas dispensée de supplémentation en acide folique.

## 2.Effet des AEs sur la grossesse

Comme expliqué précédemment, la décision de continuer les AEs durant une grossesse n'est pas sans conséquences. D'une part, du fait de la prise d'AEs, il y a des risques conséquents, mais sans ces traitements, d'autre part, il y a ceux, très importants, provoqués par la maladie épileptique elle-même, en cas d'arrêt de traitement.

Tous les AEs sont considérés comme tératogènes. Néanmoins certains le sont plus que d'autres et ils sont à éviter lors de la grossesse. Les données sur les effets des AEs pendant la grossesse se sont accumulées au cours des vingt dernières années. Cela aide à mieux comprendre les risques que les AEs peuvent faire courir au fœtus. La tératogénicité n'est pas le seul effet des AEs. Ils peuvent aussi provoquer des retards neurocomportementaux entre autres. (43)

## 2.1.L'effet des AEs sur la grossesse selon le CRAT et les RCP

Le CRAT a classé les AEs du moins au plus tératogène concernant l'aspect malformatif et le développement psychomoteur :

RLamotrigine

RLévétiracétam ; Phénytoïne ; Oxcarbazépine

RGabapentine ; Prégabaline ; Carbamazépine

REthosuximide ; Felbamate ; Phénobarbital ; Tiagabine ; Topiramate ; Vigabatrine ; Zonisamide

RValproate de sodium(44)

### 2.1.1. *Lamotrigine*

La lamotrigine est l'AE de référence pendant la grossesse. De nombreuses données du CRAT sont rassurantes quant au risque de malformations fœtales. Cette molécule passe le placenta et une diminution importante des taux plasmatiques est observée tout au long de la grossesse.

Concernant l'aspect neurocomportemental il n'y a pas de répercussions chez les enfants lors de suivis jusqu'à l'âge de 7.5 ans.(44R46)

### 2.1.2. *Lévétiracétam, phénytoïne, oxcarbazépine*

Pour le lévétiracétam et l'oxcarbazépine, les données concernant le risque malformatif sont également rassurantes et nombreuses. Il n'y a pas de répercussions neurocomportementales chez les enfants lors de suivis jusqu'à l'âge de 6 ans pour le lévétiracétam et l'oxcarbazépine. Pour la phénytoïne, des études anciennes, effectuées lorsque cette dernière est en association avec le phénobarbital, ont montré qu'il est possible de trouver des retards psychomoteurs. Pour ce qui est de l'aspect malformatif, un syndrome propre aux hydantoïnes induit des malformations telles que des anomalies crâniocfaciales, hypoplasie des phalanges distales, un retard de la croissance intra-utérin et un retard psychomoteur. Néanmoins le risque de déclencher ce syndrome est faible pour la phénytoïne.

Enfin le caractère inhibiteur enzymatique de la phénytoïne et de l'oxcarbazépine peut provoquer à la naissance des hémorragies néonatales. Il est nécessaire de supplémenter la mère un mois avant l'accouchement et le nouveau-né après l'accouchement en vitamine K1.

Ces trois molécules sont des AEs qui peuvent être utilisés pendant la grossesse. Et elles sont, après la lamotrigine, celles qui ont les données les plus rassurantes (44,47R53)

### 2.1.3. *Gabapentine, prégabaline, carbamazépine*

Il est préférable d'utiliser d'autres AEs que la gabapentine, la prégabaline et la carbamazépine durant la grossesse. En effet, concernant l'aspect malformatif, le risque chez l'humain est peu connu. Il peut cependant y avoir des malformations potentielles en ce qui le concerne étant donné la mise en évidence de malformations chez les rats. Si les données sont rassurantes pour la gabapentine, elles le sont moins pour la prégabaline et la carbamazépine qui génèrent un taux plus élevé de malformations. Il est à noter que la carbamazépine provoque un taux de malformation 2 à 3 fois supérieur à celui de la population normale (1%). Ces malformations sont en majeure partie des anomalies du tube neural (0.05%-1%) ainsi que des fentes faciales et des anomalies cardiaques. Enfin le pouvoir inducteur enzymatique de la carbamazépine peut entraîner des hémorragies et donc, à titre préventif, une supplémentation en vitamine K1 pourra être proposée à la mère 1 mois avant l'accouchement et pour l'enfant après la naissance. (44,54R62)

En conclusion, ces trois AEs seront proposés uniquement si les bénéfices pour la mère l'emportent clairement sur les risques encourus par le fœtus.

### 2.1.4. *Ethosuximide -- Felbamate -- Phénobarbital -- Tiagabine -- Topiramate -- Vigabatrine -- Zonisamide --*

Ces AEs doivent être utilisés uniquement si leur interruption est impossible car provoquant un déséquilibre majeur de l'épilepsie.

Pour certains, cette restriction est due au manque de données : ethosuximide, felbamate, vigabatrine, zonisamide. En ce qui les concerne, les données limitées trouvées dans la littérature ne permettent pas de conclure à une innocuité pendant la grossesse, même si aucun effet hautement tératogène après leur utilisation n'a été démontré à ce jour.

En ce qui concerne le felbamate, des effets indésirables hématologiques et hépatiques imposent à la naissance une numération de la formule sanguine avec une analyse de la fonction rénale hépatique et hématologique chez le nouveau-né. Pour la vigabatrine, aucune anomalie du champ visuel n'a été retrouvée chez les nouveaux nés exposés mais le nombre d'enfants examinés est très faible. (44,63R72)

Par contre concernant le phénobarbital et le topiramate, nous disposons de nombreuses données d'étude.

Le phénobarbital engendre des malformations congénitales comme des fentes labiales ou palatines, des malformations cardiovasculaires, des hypospadias, des dysmorphies faciales, des microencéphalies et des hypoplasies des ongles. Ces malformations semblent surtout présentes en cas de dosage supérieur à 150mg/j. Autre

difficulté : les concentrations plasmatiques de phénobarbital varient durant la grossesse et une adaptation de la posologie peut s'avérer une nécessité constante. Enfin le phénobarbital passe dans le placenta et une imprégnation peut être observée à la naissance, avec une sédation, une hypotonie et une mauvaise capacité de succion. Après quelques jours, un syndrome de sevrage peut également apparaître (succédant ou non à des signes d'imprégnation).

Une supplémentation en vitamine K1 doit être mise en place, comme pour tous les AEs inducteurs enzymatiques.(44,73,74,74,75)

En ce qui concerne le topiramate, nous disposons de nombreuses données concernant le premier trimestre de grossesse. Elles évoquent une augmentation du risque de fentes labio-palatines (3-5 fois supérieur à celui retrouvé dans la population générale) ainsi que des hypospadias. Pour le développement cognitif, aucune répercussion particulière n'a été mise en avant chez des enfants jusqu'à l'âge de 6 ans et demi. Cependant, le topiramate passe le placenta et une diminution du poids de naissance est observée chez les enfants qui y sont exposés in utero (300-400 grammes).(44,76,77,78)

## 2.2. Les AEs et leur action sur la grossesse selon des études.

Une méta analyse réalisée sur la littérature depuis les premières malformations congénitales jusqu'en décembre 2015 a comparé la tératogénicité des différents AEs.

Tout d'abord les femmes sous AEs ont un risque plus élevé que la norme de fausse couche et de tératogénicité (4-8% de risque d'accoucher d'un enfant présentant une malformation majeure). Les six malformations majeures d'après la méta analyse sont les malformations cardiaques, les fentes labiales et palatines, le pied bot, l'hypospadias, la hernie inguinale et les testicules non descendus pour les garçons. D'après le résultat de cette étude, de nombreux AEs ont un risque plus élevé de malformation congénitale que le contrôle. L'éthosuximide, le valproate de sodium, le topiramate, le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine sont les AEs qui engendrent le plus de malformations congénitales majeures. En ce qui concerne le topiramate il y a une forte corrélation entre sa prise et les pertes fœtales. Cependant il faut noter que l'étude sur le topiramate n'a été faite que sur une petite cohorte (taille totale de l'échantillon n=25). Le manque de données dans la littérature sur certaines molécules rend cette étude peu précise et engendre des biais pour certaines molécules.

La lamotrigine et le lévétiracétam semblent être les moins tératogènes. Les données sur la lamotrigine (6290 nouveaux nés) sont plus nombreuses que sur le lévétiracétam (1015 nouveau nés). Il est donc considéré que la lamotrigine offre un plus grand profil de sécurité. Cependant, même si ces deux molécules sont significativement moins susceptibles de

provoquer des malformations congénitales, elles ne sont pour autant pas inoffensives pour les nourrissons exposés in utéro.

Le phénobarbital est la monothérapie engendrant le plus faible risque de perte fœtale. La phénytoïne est la monothérapie engendrant le moins de retard de croissance. L'oxcarbazépine offre le plus bas taux d'accouchement prématurés. La gabapentine est cependant potentiellement tératogène mais plus d'études sont nécessaires pour déterminer la sécurité de son utilisation (329 nouveau-nés). Le résultat d'études met enfin en évidence que la polythérapie est statistiquement associée aux malformations.(79)

Des données ont été recueillies dans des registres (le registre européen EURAP, le registre nord-américain et le registre anglo saxon) depuis les années 1990. Cela a permis de recueillir des informations chez plus de 42 000 patientes sous AE.(21)

Par ailleurs, un article sur la sécurité des AEs reprend les risques de différents AE.(80) Pour la carbamazépine, il relate que les principales malformations sont les mauvaises fermetures du tube neural, les maladies cardiovasculaires, les anomalies des voies urinaires et des fentes palatines. Sur 1255 enfants exposés à la carbamazépine durant la grossesse 85 (6,7%) présentaient des anomalies congénitales majeures par rapport à 88 sur 3756 enfants témoins (2,34%) soit un Odd Ratio (OR) de 3.02. Donc la survenue de malformation congénitale est plus fréquente chez les femmes prenant de la carbamazépine que dans le groupe témoin (81). De plus, une autre étude datant de 2010 démontre que la prévalence de malformations congénitales majeures pour la carbamazépine en monothérapie est de 3.3%. Le risque reste néanmoins plus faible pour la carbamazépine que pour l'acide valproïque. (82)

Concernant des études nord-américaines sur le phénobarbital, sur 77 femmes prenant la molécule en monothérapie, 5 (soit 6,5%) ont accouché de nourrissons présentant des malformations congénitales majeures. En comparant avec le taux de malformations majeures de base en 2004 en milieu hospitalier (1,62%) le risque relatif (RR) est de 4.2%.(83) La lamotrigine a des résultats plus faibles concernant le risque de malformations que la plupart des autres AEs. En effet une étude chez 684 nouveaux nés exposés à la lamotrigine durant la grossesse, 16 (2,3%) ont présenté des malformations majeures dont 5 enfants (0,73%) avec des fentes labiales et ou palatines. (84). D'autre part une étude dont les données sont issues du registre international des FE sous lamotrigine (international lamotrigine pregnancy registry) a été analysée afin de déterminer une relation entre la dose de lamotrigine durant la grossesse et le risque de survenue de malformation. Cette relation n'a pas pu être mise en évidence mais sur 802 expositions, la fréquence des malformations est néanmoins de 2,7 %.(85)

Un autre article sur une étude prospective dans 25 centres de l'épilepsie des Etats-Unis et du Royaume-Uni a réuni 333 couples mère/enfant. Les mères étaient exposées en monothérapie à différents AEs : carbamazépine (n=110) ; lamotrigine (n=98) ; phénytoïne (=56) et valproate (n=69). Le Tableau III résume les différents résultats de malformations en fonction de l'AE. On remarque que la lamotrigine est l'AE qui induit le moins de malformations et de morts fœtales, vient ensuite la phénytoïne, la carbamazépine et enfin l'acide valproïque. (86)

Tableau III : Malformations et morts fœtales en fonction de l'AE : Carbamazépine, Lamotrigine, Phénytoïne, valproate de sodium(87)

	Carbamazépine	Lamotrigine	Phénytoïne	Valproate de sodium
<b>Total n</b>	110	98	56	69
<b>Mort fœtale</b>	4 (3,6%)	0 (0%)	4 (7,1%)	12 (17,4%)
<b>Malformations congénitales</b>	5 (4,5%)	1 (1,0%)	4 (7,1%)	12 (17,4%)

Enfin un dernier article (21) comparant plusieurs études (79,88,90,91) résume dans le Tableau IV les différents taux de malformations chez les enfants exposés aux AEs. Dans ce tableau nous constatons que l'acide valproïque, le phénobarbital, la phénytoïne ont clairement les taux de malformations les plus élevés, sur des populations conséquentes. Le topiramate et la carbamazépine ont aussi des taux de malformations élevés. Vient ensuite le lévétiracétam et la lamotrigine. Cette dernière a été testée sur la population la plus large, et ce dans les 4 études. Donc la lamotrigine semble être l'AE le plus sûr, étant donnée sa faible induction de taux de malformation.

Pour finir, l'oxcarbazépine et la gabapentine ont des taux de malformation faibles, proches de ceux de la lamotrigine. Mais leur faible échantillon d'étude suggère une utilisation prudente durant la grossesse.

Tableau IV : Médicaments AEs en fonction de leur tératogénicité selon la revue Cochrane et les trois principaux registres de grossesse(20)

AE	Cochrane	EURAP n=4540	Registre nord américain n=4899	Registre Royaume-Uni n=3607
	Taux de malformation congénitales majeurs corrigé pour variance	Taux de malformations congénitales majeurs à 1 an après naissance	Taux de malformations congénitales majeurs à 3 mois après naissance	Taux de malformations congénitales majeurs à 6 semaines après naissance
Population contrôle		-	1,1%	3,5%
<b>Acide valproïque</b>	Toutes doses 10,93%	<700    ≥700-1500    ≥1500 5,6%    10,4%    24,2%	<500    <1500    ≥1500 4,3%    8,7%    26,1%	<600    600-1000    ≥1000 5%    6,1%    10,4%
Cas exposés	2565	431    480    99	292	47    426    297
<b>Phénobarbital</b>	Toutes doses 7,1%	<150    ≥150 5,4%    13,7%	Toutes doses 5,5%	Non communiqué
Cas exposés	709	157    44	189	
<b>Phénitoïne</b>	Toutes doses 6,26%	Non communiqué	Toutes doses 2,9%	Toutes doses 3,7%
Cas exposés	2279		401	78
<b>Topiramate</b>	Toutes doses 4,28%	Non communiqué	Toutes doses 4,2%	Toutes doses 7,1%
Cas exposés	473		442	26
<b>Carbamazépine</b>	Toutes doses 4,93%	<400    ≥400-1000    ≥1000 3,4%    5,3%    8,7%	Toutes doses 3%	<500    500-1000    >1000 1,9%    2,7%    5,3%
Cas exposés	4666	148    1047    207	1002	721    739    170
<b>Lamotrigine</b>	Toutes doses 2,31%	<300    ≥300 2%    4,5%	Toutes doses 2%	<200    200-400    >400 2,1%    2,4%    3,4%
Cas exposés	4195	806    44	1519	1143    665    267
<b>Levetiracetam</b>	Toutes doses 1,77%	Non communiqué	Toutes doses 2,4%	Toutes doses 0%
Cas exposés	817		447	26
<b>Oxcarbazépine</b>	Toutes doses 2,39%	Non communiqué	Toutes doses 2,2%	Non communiqué
Cas exposés	238		178	
<b>Gabapentine</b>	Toutes doses 1,47%	Non communiqué	Toutes doses 0,7%	Toutes doses 3,2%
Cas exposés	190		141	30

### 2.3. Le valproate de sodium (Dépakine®)

La Dépakine® fait partie des AEs les plus tératogènes. (21,44,92)

En 2015 une polémique médiatique éclate sur la Dépakine. Or la Dépakine® n'a pas fait l'objet de prescription hors AMM et aucune faille n'a été retrouvée dans les dispositifs de pharmacovigilance. La Dépakine® est un médicament qui a prouvé son efficacité en cas de formes graves et résistantes d'épilepsie et il est intéressant de savoir que les représentants des associations d'aide aux parents d'enfants atteints du syndrome de l'anti convulsivant ne demandent pas l'arrêt de sa commercialisation.(93,94)

Un point négatif à retenir est la mauvaise information des patientes sous Dépakine®. Certaines patientes en ont pris pendant leur grossesse sans que l'information concernant les risques pour le fœtus leur ait été correctement fournie. Cela a conduit à de nombreuses plaintes contre X. Pourtant les premiers effets toxiques du valproate de sodium sur la grossesse sont apparus dans la littérature dès 1982. Et c'est au milieu des années 1990 que le syndrome malformatif sous acide valproïque s'est précisé. En 2000, une confirmation du risque d'anomalie neurocomportemental a été avéré. La documentation sur les effets

indésirables de l'exposition du fœtus au valproate de sodium existe donc de longue date.(93,94)

Le risque de malformations congénitales pour le valproate de sodium est de 10% soit un risque 4 à 5 fois supérieur à celui observé dans la population générale. Parmi les enfants malformés, 30 à 40% présentent de graves troubles neurodéveloppementaux (retards dans l'acquisition de la marche ou de la parole, difficulté d'élocution), alors que le risque d'autisme est multiplié par 5.

La NEAD est une étude prospective sur 310 femmes venant des Etats-Unis et du Royaume-Uni atteintes d'épilepsie. Cette étude prend en compte plusieurs facteurs importants tels l'âge de la mère, le type de crise, les convulsions intervenues durant la grossesse, la dose d'AE, l'âge gestationnel à la naissance et l'utilisation de folate. Les molécules retrouvées dans cette étude sont le valproate, la carbamazépine, la lamotrigine et la phénytoïne en monothérapie. D'après cette étude, le QI des enfants de 6 ans ayant été exposés au valproate de sodium durant la gestation est diminué de 7 à 10 points par rapport aux autres médicaments en monothérapie (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne). On trouve enfin une diminution de 9,7 points de QI pour des doses de valproate supérieures à 700mg par jour Mais de nombreux biais sont possibles.

Par ailleurs, cette étude démontre une forte corrélation entre le QI maternel et le QI de l'enfant pour les autres monothérapies. La relation entre les QI maternel et infantile n'est pas retrouvée pour le valproate. Enfin, cette étude met en évidence une diminution des capacités des enfants dans plusieurs domaines : la fonction verbale, la mémoire, la fonction non verbale et exécutive.(43,87,95)

Le risque de malformation le plus fréquent avec la Dépakine ® est l'anomalie de fermeture du tube neural. Les patientes ne doivent cependant en aucun cas arrêter le traitement de Dépakine ® de leur propre chef suite à un test de grossesse positif car l'exposition du fœtus a déjà commencé et il faut 7 demi-vies au médicament pour qu'il soit éliminé de l'organisme. Dans ce cas, la patiente doit se rendre chez son neurologue au plus vite. Il est nécessaire d'insister auprès de celle-ci sur la gravité extrême de toute interruption médicamenteuse intempestive, du fait qu'elle peut être sujette au SUDEP.(96)

En 2017 une thèse de pharmacie menée à Bordeaux indique que 34% des pharmaciens associent le valproate de sodium à un effet tératogène.(97) En 2014, il restait cependant 80 000 femmes en âge de procréer sous valproate. Aujourd'hui le but est de diviser par 3-4 le nombre de patientes en âge de procréer encore sous Dépakine ®. A cette fin, en décembre 2014 une information a été communiquée aux prescripteurs : la Dépakine ne doit être utilisée qu'en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements chez la femme en âge



de procréer. En juin 2015, 368 cas de malformation et 126 cas de troubles mentaux ont été recensés. (93)

A l'heure actuelle toute femme sous acide valproïque en âge de procréer, doit, lors de la prescription, signer un formulaire d'accord de soins entre elle et son neurologue, attestant de sa bonne information concernant son médicament (CF ANNEXE 6). Ce formulaire est obligatoirement présenté à la pharmacie avant dispensation. Par ailleurs, une restriction des conditions de prescription existe : celle-ci doit être initiale et annuelle, et effectuée par un spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).(94)

# PARTIE III : LA CONTRACEPTION CHEZ LA FEMME EPILEPTIQUE

---

## 1. La contraception

Une contraception est mise en place chez les femmes en âge de procréer (des ménarches à la ménopause) ayant une activité sexuelle et ne désirant pas d'enfant. Certains traitements comme les AEs et autres inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques peuvent interagir avec certains modes de contraception hormonale. Environ un tiers des grossesses sont non prévues, et deux tiers d'entre elles sont dues à un échec de contraception. (98) Le but principal d'une contraception est d'empêcher la procréation. Elle est utilisée contre la propagation des infections sexuellement transmissibles pour les préservatifs.

La contraception existe depuis l'antiquité. En effet, les égyptiennes mélangeaient de la cire avec des grains de grenades moulues (qui contenaient des estrogènes naturels). Elles utilisaient aussi de l'engrais de crocodile (excrément séché). Le préservatif quant à lui est apparu plus tard. Les premiers prototypes se composaient d'entrailles de poisson ou de brebis ou de carapace de tortue. Le premier préservatif en latex est apparu en 1844. La contraception hormonale n'arriva que bien plus tard et permit une vraie émancipation de la femme qui ne craignait plus de courir le risque d'une grossesse non désirée. En 1967 la loi Neuwirth, a permis à la femme française d'accéder légalement à une contraception. (99)

Les méthodes contraceptives agissent à différents niveaux du cycle menstruel. Certains moyens de contraception agissent localement, d'autres de façon systémique. Il est aussi possible de les classer en fonction du mécanisme qu'ils utilisent : hormonal ou mécanique.

Les moyens de contraceptions sont plus ou moins efficaces. L'OMS considère qu'une méthode contraceptive est très fiable si le nombre de grossesse non désirées pour 100 femmes pendant la première année d'utilisation correcte et régulière est inférieur à 1. Il est statistiquement prouvé que la contraception hormonale et les dispositifs intra utérin sont les plus efficaces à ce jour. Dans les contraceptions dites « moins efficaces », les préservatifs ont le taux le plus bas de grossesses non désirées et c'est la seule contraception qui empêche aussi la transmission de maladies sexuelles.(100)

L'efficacité des contraceptifs est mesurée grâce à l'indice de Pearl (IP). Il permet d'évaluer le nombre de grossesses accidentelles sur un an sur cent.

$$\frac{\text{Nombre de grossesses observées} \times 1200}{\text{Nombre de mois d'utilisation}}$$

L'indice de Pearl théorique est calculé lors d'études cliniques. Or il est notoire que dans ces études, l'observance est meilleure que dans la vie réelle et donc l'IP théorique est supérieur à l'IP réel. (99)

En ce qui concerne la délivrance de médicament, le consentement de l'autorité parentale ou du représentant légal le cas échéant n'est pas requis pour la délivrance de contraceptifs aux personnes mineures et elles sont protégées par le secret professionnel. De plus la délivrance de contraception d'urgence se fait gratuitement pour les personnes mineures. Aujourd'hui, les sages-femmes sont habilitées à prescrire les contraceptions locales et hormonales (101)

## 1.1.La contraception locale

### 1.1.1. *Les dispositifs intra utérin*

Le dispositif intra utérin (DIU ou stérilet) se positionne à l'intérieur de l'utérus par un professionnel habilité (gynécologue ou sage-femme). Il est en forme de T et se termine par un fil très court permettant de le retirer. Ce fil ne gêne pas le partenaire durant l'acte sexuel. Après la contraception orale, les dispositifs utérins sont le deuxième moyen de contraception des françaises.(102) .

Avant toute insertion d'un DIU, il est important d'écartier les risques de grossesse, de maladie inflammatoire pelvienne et de grossesse extra utérine. Il est aussi recommandé d'évaluer le risque infectieux et en cas d'infection sexuellement transmissible de faire des tests portant sur C trachomatis et N. gonorrhoeae.(104)

Le DIU est mis en place pour plusieurs années mais il nécessite un suivi gynécologique régulier : tous les ans pour vérifier qu'il reste bien placé. (100) Il est disponible en pharmacie. À noter : une prescription médicale est nécessaire pour le DIU au lévonorgestrel (liste I)(101)

Il existe deux types de dispositifs intra utérin : le DIU au cuivre et le DIU hormonal. (105)

#### 1.1.1.1. Le DIU au cuivre

Le cuivre présent dans ce stérilet inactive les spermatozoïdes. Il provoque une réaction inflammatoire au niveau de l'endomètre, ce qui empêche la nidation. Il est recommandé d'insérer le DIU au début du cycle (ce qui permet d'éviter de le poser chez une femme déjà enceinte). Avant l'insertion, il est possible de prescrire des antalgiques (surtout chez les femmes nullipares où la douleur de pose est plus importante). Par la suite, un suivi gynécologique est fait à 1, puis 3 mois (afin de s'assurer de la tolérance de la femme vis-à-

vis du dispositif). Un rendez-vous de contrôle se fait ensuite annuellement. La durée maximale de pose du DIU va de 4 à 10 ans selon les modèles. (104)

Le DIU au cuivre peut être utilisé par toutes les femmes (nullipares incluses) car il existe deux tailles :

- Short pour les femmes nullipares (ayant un petit utérus)
- Standard pour les autres

La surface du cuivre varie selon les dispositifs : 375 ou 380 mm<sup>2</sup>

Le Tableau V : Les différentes spécialités de dispositifs intra utérins au cuivre (104) énumère les différentes spécialités de dispositifs intra utérins au cuivre selon les modèles spécifiques.

*Tableau V : Les différentes spécialités de dispositifs intra utérins au cuivre (104)*

Surface de cuivre	Taille	Nom commercial
375 mm <sup>2</sup>	Standard	GYNELLE 375
	Standard / SL short	MONA LISA Cu 375
	Standard/short	MULTI LOAD Cu 375
	Standard	ANACORA 375 Cu
380 mm <sup>2</sup>	Standard	MONA LISA CuT 380A QL
	Standard	MONA LISA NT Cu 380A
	Standard short	NT 380
	Standard / short	TT380
	Standard / short	UT 380
	Mini / normal / maxi	NOVAPLUS T380
	Standard	COPPER T380A
	Standard	SUGANT 380A Cu

Comme dit précédemment, en plus du fait qu'il soit simple, confortable et de longue durée d'utilisation, l'avantage majeur du DIU au cuivre est sa grande efficacité (moins d'une grossesse sur 100 selon l'OMS) (106) avec une absence d'hormones.

Cependant, l'inconvénient du cuivre est qu'il peut augmenter la durée des menstruations. (104) Et par ailleurs, certaines idées reçues concernant le DIU au cuivre sont fausses : ils n'augmentent pas le risque de fausse couche (après retrait), ni d'anomalie congénitale, ils ne rendent pas la femme stérile, ne causent pas de cancer et ne « se déplacent pas vers le cerveau ou le cœur ». (106)

Il est simplement contre indiqué chez les femmes :

- Présentant des malformations ou fibromes au niveau de l'utérus
- Ayant béance ou cancer du col de l'utérus ou endomètre
- Porteuses d'infections sexuellement transmissibles, d'infections génitales hautes datant de moins de trois mois, ou ayant eu une tuberculose génitale

- Ayant des hémorragies vaginales incompréhensibles
- Venant d'accoucher (délai de 48 heures à 4 semaines après l'accouchement)
- Ayant subi un avortement dans les 3 mois précédents (104)

#### 1.1.1.2. Le DIU hormonal

Ce stérilet contient une hormone : le lévonorgestrel (dérivé de progestérone). Son effet local sur l'endomètre constitue un terrain hostile à de nombreux phénomènes intervenant dans le mécanisme de reproduction. Il est indiqué en deuxième intention après les DIU au cuivre. (100) L'hormone est libérée dans l'utérus, et elle épaisse les sécrétions du col de l'utérus ce qui empêche les spermatozoïdes d'entrer. L'une des actions du lévonorgestrel est de diminuer voire de supprimer les saignements menstruels.

En France il existe deux spécialités : MIRENA® et JAYDESS®

Il est préférable de poser le stérilet dans la semaine qui suit les règles (même si l'insertion du DIU est plus facile pendant les règles). Ce type de dispositif peut être mis en place au plus tôt 6 semaines après l'accouchement et sera retiré après 5 ans au maximum. Il doit être enlevé dans les 7 premiers jours du cycle car s'il est retiré en milieu de cycle, les rapports s'étant déroulés la semaine précédente peuvent induire un risque de grossesse. Dans ce cas, le couple doit utiliser une contraception mécanique pendant les 7 jours précédents le retrait et ensuite jusqu'à ce que la nouvelle contraception soit considérée comme efficace.(106)

Le DIU au lévonorgestrel et le DIU au cuivre ne présentent pas de différences significatives en termes d'efficacité. En effet, le taux d'échec sur un an est de 0.6 à 0.8 pour le stérilet au cuivre et de 0.3 pour le stérilet hormonal (104). C'est pourquoi le choix entre le DIU au cuivre et hormonal se fait pour d'autres raisons : l'absence d'hormones dans le DIU au cuivre ou la disparition des règles pour les femmes ayant des règles douloureuses en faveur du DIU hormonal. Par contre, les hormones présentes dans le stérilet peuvent générer des effets indésirables tels l'acné ou la prise de poids.

Le stérilet hormonal a les mêmes contre-indications que le stérilet au cuivre, mais il s'y ajoute : les antécédents de phlébite, d'embolie pulmonaire, de cancer du sein, de l'utérus, de l'endomètre, de l'ovaire ou du foie. Ces contre-indications additionnelles sont dues à la présence de lévonorgestrel dans le DIU (104)

#### 1.1.2. *Les spermicides*

Le spermicide est un gel ou un ovule qui détruit les spermatozoïdes après l'introduction dans les voies génitales. Il détruit, en déséquilibrant les échanges hydroélectrolytiques, la membrane cellulaire des spermatozoïdes, avec destructions de leur

flagelle et explosion de leur tête. Leur action s'étend à la glaire cervicale en rendant impropre le passage des spermatozoïdes. Les spermicides sont délivrés en pharmacie sans ordonnance. Leur efficacité reste cependant faible : entre 18 et 29% d'échec. Il est donc conseillé de les utiliser conjointement aux préservatifs, à une cape cervicale ou un diaphragme, sachant que les facteurs d'efficacité des spermicides sont également en lien avec la forme galénique (gel ou ovule), de leur durée d'action et de leur bonne utilisation.

Les produits disponibles actuellement sont à base de chlorure de miristalkonium, chlorure de benzalkonium, octoxynol, menfegol, 9 nonoxynol (Tableau VI). Certains spermicides sont vendus en complément des diaphragmes ou des capes cervicales. Ils sont en cellulose avec une action mécanique et chimique (acidification du pH) et immobilisent les spermatozoïdes. Aucune étude les concernant n'est cependant disponible.

Tableau VI: Exemple de spécialité disponibles en France (107)

SPERMICIDE	PRINCIPES ACTIFS	MISE EN PLACE	REMARQUES
ALPAGELLE Crème vaginale	Chlorure de miristalkonium	Juste avant le rapport sexuel	A renouveler avant chaque rapport Pas de toilette vaginale au savon dans les 12h précédentes et 1 heure après le rapport Présence de dérivés terpéniques : à utiliser avec précaution en cas d'antécédent d'épilepsie
PHARMATEX Crème vaginale	Chlorure de benzalkonium	Juste avant le rapport sexuel	A renouveler avant chaque rapport Pas de toilette vaginale au savon dans les 2 heures après
PHARMATEX Mini-ovules		5 minutes avant le rapport sexuel	
PHARMATEX Ovules		10 minutes avant le rapport sexuel	
PHARMATEX Capsules molles			

Les gels spermicides sont principalement indiqués chez les personnes souhaitant espacer les naissances ou chez les femmes peu fertiles (>45 ans) ayant des rapports sexuels peu fréquents. Ils ne présentent pas de contre-indication majeure et peuvent être une alternative aux autres contraceptions. Ils sont néanmoins souvent associés à d'autres méthodes du fait de leur faible efficacité.

Les gels ont une durée d'action plus longue que les ovules spermicides (8h contre 60 minute pour les ovules). De plus les ovules doivent être introduits au moins 10 min avant le

rapport afin qu'ils puissent fondre grâce à la température corporelle, alors que les gels peuvent être introduits juste avant le rapport et être utilisés comme gel lubrifiant.

Après le rapport, il est déconseillé d'utiliser un savon pendant 6 à 8 heures du fait du risque d'inactivation des spermicides. Les médicaments par voie vaginale contre les mycoses (crèmes ou ovules) sont aussi susceptibles d'inactiver l'action spermicide.

Les spermicides sont discrets et non irritants pour la paroi vaginale et faciles d'accès (sans ordonnance) mais ils sont de faible efficacité, sont onéreux, et ne protègent pas des infections sexuellement transmissibles. De plus l'utilisation de spermicide au nonoxynol 9 est déconseillée chez les personnes séropositives car elle faciliterait la transmission du VIH. Le nonoxynol 9 n'est plus délivré en France depuis le 26 juillet 2002. (108R110)

L'échec de contraception d'un spermicide ne présente aucun danger pour la future grossesse. (107,110,111)

### *1.1.3. La cape cervicale et le diaphragme*

La cape cervicale et le diaphragme sont des dispositifs contraceptifs qui se posent avant un rapport sexuel. Ce sont des méthodes barrières qui empêchent le passage des spermatozoïdes vers l'utérus. Ils se positionnent au niveau du col de l'utérus. La cape cervicale est un dôme en silicone alors que le diaphragme est une membrane siliconée sur un ressort circulaire : il est plus souple que la cape cervicale.

Ces méthodes contraceptives sont à poser jusqu'à 4 heures avant le rapport sexuel et il est nécessaire de les retirer 6-8 heures après celui-ci, afin de prolonger l'action contraceptive. Néanmoins, il est toléré de retirer l'élément après 24h (risque de choc toxique). Il faut le laver à l'eau claire (ou alcool si la femme a une infection) et peut être conservé 1an. L'association de ces deux dispositifs est inutile.

Les capes et les diaphragmes ont en général différentes tailles en fonction de la parité. La cape cervicale commercialisée en France s'appelle FEMCAP® et les diaphragmes commercialisés en France sont CAYA ® et MILEX®. Les diaphragmes en silicone sont inscrits sur la liste des prestations et produits remboursables (LPPR)(112). Leur remboursement par la sécurité sociale est de 3,14€ alors que les capes cervicales ne sont pas remboursées.

La cape et le diaphragme font partie des méthodes les moins efficaces. La cape cervicale utilisée couramment induit 32 grossesses pour 100 femmes ayant déjà eu un enfant (20% de grossesses en utilisation correcte) la première année d'utilisation. Ce taux

diminue chez les femmes nullipares (col de l'utérus plus étroit). La survenue d'une grossesse chez les femmes utilisant la cape cervicale de façon régulière la première année est de 16 grossesses pour 100 femmes (9% de grossesses en utilisation correcte). L'efficacité du diaphragme associé aux spermicides est de 94% en utilisation correcte et régulière mais il tombe à 84% quand cela ne l'est pas. (106)

De façon générale, la cape cervicale et le diaphragme sont des utilisés de façon préférentielle par des femmes nullipares refusant ou ne pouvant utiliser de contraception hormonale. Et la mise en place correcte de ces dispositifs nécessite des femmes à l'aise avec les manipulations cervicales.

Les contres indications concernant ces dispositifs sont: les infections vaginales nécessitant un traitement local, les infections urinaires à répétition ou le prolapsus génital. Par ailleurs, l'utilisation des capes et des diaphragmes est strictement contre indiquée chez les femmes pour qui une grossesse provoquerait un fort risque de santé ou celles ayant des traitements tératogènes concomitants tels que les AEs. (107,110,111)

#### *1.1.4. Les préservatifs*

De façon générale, les préservatifs ont une efficacité de 95% (lorsqu'ils sont correctement mis en place). Pour augmenter leur efficacité, ils peuvent être associé à une autre contraception (cape cervicale, spermicide, pilule, implant...) mais il ne faut surtout pas associer les préservatifs masculins et féminins ou avec un diaphragme du fait du risque de ruptures suite aux frottements.

Le préservatif masculin est une gaine en latex, polyuréthane ou polyisoprène. Il se positionne au niveau du sexe masculin en érection. Son action contraceptive est due au blocage mécanique de l'entrée de spermatozoïdes dans le vagin pendant l'éjaculation. Le principal risque chez les utilisateurs de préservatifs est le risque de réaction allergique surtout chez les personnes allergiques au latex. Le préservatif féminin se positionne dans le vagin juste avant ou plusieurs heures avant le rapport et il doit être retiré après le rapport (usage unique). C'est une barrière mécanique qui empêche les spermatozoïdes d'atteindre l'utérus.

L'utilisation additionnelle de lubrifiant doit se faire avec précaution. En effet les lubrifiants à base d'huile peuvent endommager le latex.(106,107) (ANNEXE 7). Par rapport aux préservatifs masculins, le préservatif féminin est plus cher mais il peut être utilisé avec tout type de lubrifiant ainsi que les traitements type crème et ovule. Les femmes peuvent se les procurer en pharmacie sans ordonnance (104,107).



Les préservatifs (masculins et féminins) sont les seules méthodes contraceptives protégeant des infections sexuellement transmissibles

## 1.2. La contraception hormonale :

Les pilules (contraceptifs oraux oestroprogestatifs ou progestatifs) mais aussi les implants, les patchs hormonaux, les anneaux sont des contraceptions hormonales. Elles libèrent des dérivés d'estrogène et/ou de progestérone par voie systémique. (100)

Ces moyens de contraception sont constitués d'hormones de synthèse. Ils sont composés soit d'un progestatif seul (pilule progestative, implant, et progestatif injectable), soit d'un progestatif combiné avec un estrogène (pilule combinée, patch, anneau).

Avant de mettre en place une contraception hormonale, le prescripteur procède à un examen clinique et biologique. Il prend en compte l'âge, la profession, les habitudes de vie (tabac, pratiques sexuelles) la date des dernières règles, le nombre d'enfants, les antécédents familiaux éventuels de thrombo-embolie, d'hypertension, de diabète, de trouble lipidique et les traitements en cours. (113)

### 1.2.1. Les contraceptions oestroprogestatives

Dans la contraception oestroprogestative, deux types d'hormones interviennent :

↳ des hormones dérivées de la progestérone ;

↳ des hormones dérivées de l'estrogène.

Ces molécules passent dans la circulation systémique pour empêcher l'ovulation.

Les effets indésirables fréquents des oestroprogestatifs sont : les maux de tête, les saignements entre les règles irrégulières, la prise de poids. Ce sont des manifestations bénignes mais d'autres effets indésirables, rares mais plus graves, peuvent survenir :

↳ Thromboses veineuses : résultat de la formation d'un caillot sanguin empêchant la bonne circulation du sang au niveau des veines. Ces thromboses peuvent être :

- Une phlébite : le caillot se forme au niveau des veines dans les membres inférieurs. Il y a gonflement de la jambe au niveau de la cuisse, ou du mollet, avec une forte douleur et une rougeur.
- Une embolie pulmonaire : lorsque le caillot formé dans la jambe migre vers les poumons. Les signes évocateurs d'une embolie sont un essoufflement inhabituel lors d'une activité et/ou au repos, pouvant être accompagné de tachycardie, de crachats sanglants.

↳ Thromboses artérielles : la formation du caillot sanguin se situe au niveau d'une artère.

- L'infarctus du myocarde : le caillot est formé au niveau des artères coronaires. Une forte douleur au niveau de la poitrine irradiant vers le bras, la mâchoire et les épaules sont des symptômes évocateurs d'un infarctus du myocarde
- L'accident vasculaire cérébral : dans ce cas, le caillot se forme au niveau des artères cérébrales. Les signes évocateurs sont une déformation de la bouche, et/ou une difficulté à s'exprimer, et/ou une diminution de force, l'endormissement unilatéral d'un membre

Ces quatre problématiques constituent des situations d'urgence nécessitant un appel immédiat au SAMU.

À savoir que les facteurs de risques des thromboses sont :

℞ Le tabac

℞ L'hypercholestérolémie ou l'hypertriglycéridémie

℞ L'hypertension artérielle

℞ Une surcharge pondérale

℞ Le fait d'être une femme de plus de 35 ans

Enfin, il est intéressant de savoir que le risque de thrombose veineuse est de :

- 0,5-1 pour 10 000 chez une femme sans contraception hormonale ;
- 2 pour 10 000 chez une femme prenant une pilule combinée de deuxième génération ou un anneau vaginal ;
- 3-4 pour 10 000 chez une femme prenant une pilule combinée de troisième génération ou un dispositif transdermique (patch)(113,114).

#### 1.2.1.1. La pilule combinée

La pilule combinée est une association oestroprogestative. Toutes les pilules combinées contiennent de l'éthinylestradiol (EE) à différents dosages (50µg pour les normodosées et inférieurs à 40µg pour les minidosées). Seul le progestatif change. L'EE est un estrogène de synthèse dérivé de l'estradiol et actif par voie orale. Il a une demi-vie longue et est faiblement métabolisé au niveau plasmatique. (99)

Les contraceptions orales combinées agissent au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et inhibent l'ovulation. Elles interviennent au niveau de l'endomètre, rendant la nidation impossible et ont une action sur la glaire cervicale, l'épaississant pour empêcher le passage des spermatozoïdes.

L'efficacité de la pilule combinée est de 8 grossesses sur 100 femmes en utilisation courante et de moins de 1% si aucune erreur n'est faite au niveau de la prise de la pilule. (106)

Elles sont classées en génération en fonction du progestatifs. (ANNEXE 8)

Pilules combinées de première génération :

- TRIELLA® : Noréthistérone

La Noréthistérone est obtenue à partir de la testostérone. Elle a un fort pouvoir progestatif, diminuant l'activité androgénique et résistant à la dégradation hépatique. Cette contraception n'est plus commercialisée en France.

Pilules combinées de deuxième génération :

- MINIDRIL® - LUDEAL® - ZIKIALE® - OPTIDRIL® - LEELOO® - LOVALULO®  
OPTILOVA® : Lévonorgestrel

Le lévonorgestrel est une hormone. Comparées aux pilules de premières générations, les secondes, tel le lévonorgestrel, ont moins d'effets indésirables (hirsutisme, prise de poids) et ont une biodisponibilité de 100% (permettant de diminuer les doses administrées).

Pilules combinées de troisième génération :

- CILEST® - EFFIPREV® - TRIAFEMI® : norgestimate
- CYCLEANE® - VARNOLINE® - DESOBEL® - CYCLEANE® - MERCILION® :  
désogestrel
- CARLIN® - EFEZIAL® - FELIXITA® - HARMOMET® - MELIANE® -  
EDELLENELLE® - MELODIA® - MINESSE® - OPTINESSE® - SYLVIANE® -  
PHAEVA® - TRI MINULET® - PERLEANE® : gestodène

Les progestatifs de troisième génération ont une activité principalement anti gonadotrope ce qui permet de diminuer encore la dose d'EE. Ayant une faible affinité pour le récepteur aux androgènes, ils ont moins d'effets androgéniques et de ce fait ont des effets indésirables mieux supportés. La forte affinité pour le récepteur de la progestérone leur confère un pouvoir contraceptif en inhibant l'ovulation et en augmentant la viscosité de la glaire.

Certaines pilules, appelées pilule de quatrième génération, contiennent un autre progestatif (dopirénone, chlormadinone, dienogest, nomesgestrol). Par exemple BELARA® contient de la chlormadinone. (ANNEXE 8)

Ces pilules combinées de troisième génération ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie. Il est important de savoir que la fréquence de déclaration d'une thrombose est surtout maximale au cours de la première année de traitement. Tous ces arguments s'appuient les recommandations du ministère de la santé ou de la HAS, recommandant de privilégier les pilules de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération.

Les pilules sont des comprimés sous forme de plaquette. La femme prend un comprimé tous les jours à heure fixe pendant 21 jours puis arrête une semaine (la semaine des menstruations).

Enfin l'efficacité de la pilule contraceptive repose sur la prise correcte du médicament. En effet en cas d'oubli de prise, l'efficacité diminue et la femme n'est plus protégée d'un risque de grossesse. En cas d'oubli, la femme a 12 heures pour reprendre sa pilule contraceptive sans qu'il y ait de conséquence sur l'efficacité contraceptive. (104,106)

#### 1.2.1.2. Le patch contraceptif

Le patch se colle sur la peau et diffuse deux hormones : l'estradiol et le norelgestromie (métabolite actif du normestimate), qui est un progestatif. Le patch est mis en place pendant 3 semaines puis suit une semaine sans patch, pendant laquelle la femme aura des hémorragies de privation. Il est appliqué sur le ventre, le dos, les fesses mais jamais proche des seins. C'est une contraception de deuxième intention.

En France, la spécialité disponible est EVRA®. Les patchs ont une grande efficacité avec un indice de Pearl se situant entre 0.72 et 0.9.

Hormis son efficacité, il est utilisé chez les femmes qui ont tendance à oublier leur pilule : il suffit de le changer tous les 3 semaines et de vérifier s'il reste bien en place pendant ces 3 semaines. Si le patch se décolle, la personne a 24 heures pour recoller un nouveau patch. Le patch contraceptif n'est pas remboursé par la sécurité sociale. Ce dispositif est visible par le partenaire lors des rapports ou lorsque la femme est en maillot de bain (même s'il reste assez discret) et cela peut la gêner psychologiquement. A noter également que le risque thromboembolique est multiplié par deux par rapport aux pilules combinées de première et de deuxième génération. (104,115)

#### 1.2.1.3. L'anneau vaginal

L'anneau vaginal est inséré dans le vagin comme un tampon. Il reste en place trois semaines. Il est composé d'EE et étonogestrel. En France, il existe seulement la spécialité Nuvaring®. Il est prescrit par un médecin ou un gynécologue en deuxième intention (après un échec d'une autre contraception).

Les hormones contenues dans l'anneau migrent vers la circulation sanguine sous l'influence de la température corporelle puis inhibent l'ovulation. Une fois inséré au fond du vagin, l'anneau doit être retiré au terme de trois semaines, les menstruations apparaissant pendant la quatrième. A la fin de la quatrième semaine un nouvel anneau est inséré. En cas d'expulsion accidentelle, l'anneau peut être replacé dans les trois heures après un rinçage à l'eau froide. Si l'expulsion dure plus de trois heures il faudra prendre des précautions contraceptives supplémentaires.

L'anneau est utile pour les femmes ne voulant pas se préoccuper de prendre quotidiennement une pilule : contrairement à la contraception orale, l'anneau reste en place pendant trois semaines sans avoir besoin d'y penser.

Son efficacité est très haute (indice de Pearl : 0.96). Elle est proche d'une pilule combinée. Mais son analogie avec la pilule combinée confère à l'anneau des effets indésirables similaires. Leurs contre-indications sont également les mêmes. De plus, dans certains cas, l'anneau vaginal peut provoquer une gêne lors des rapports sexuels. Et il n'est pas remboursé par la sécurité sociale.(104,116)

### *1.2.2. La contraception progestative*

La contraception progestative a longtemps été utilisée en contraception de 2<sup>ème</sup> intention en alternative à la contraception oestroprogestative. Pourtant c'est une contraception qui a un faible risque cardiovasculaire. (117-119).

Pharmacologiquement, on peut classer les différents progestatifs de synthèse en fonction du stéroïde dont ils dérivent.

Les dérivés de la progestérone sont l'acétate de médroxyprogestérone (le seul qui a une AMM pour la contraception), l'acétate de cyprotérone, l'acétate de chlormadinone, et l'acétate de nomesgestrol.

Les dérivés de la 19-nortestostérone sont le lévonorgestrel (retrouvé sous forme orale et dans le dispositif intra utérin) le désogestrel (retrouvé sous forme orale) et l'étonogestrel (principe actif de l'implant)

Les différentes molécules se lient à des récepteurs spécifiques (les récepteurs progestatifs). Elles se combinent, dans un degré d'affinité moindre, à d'autres types de récepteurs stéroïdiens tels que les récepteurs androgènes, estrogènes, glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.

En se liant aux récepteurs progestatifs, les différentes molécules inhibent totalement ou partiellement l'ovulation en exerçant une activité antigonadotrope (diminution des

sécrétions gonadotropes). Ils agissent aussi au niveau des sécrétions de l'endomètre grâce à une action antiestrogène et lutéomimétique. Elles inhibent la décidualisation de l'endomètre et empêchent donc la nidation qui est censée se faire en symbiose avec les estrogènes.

Le principal effet indésirable des progestatifs de synthèse est dû à des troubles du cycle, avec des spotting et des métrorragies (saignement en dehors des règles et augmentation du volume des règles). Ces effets sont susceptibles de provoquer l'arrêt du traitement chez certaines femmes. Il peut également survenir une aménorrhée (arrêt des règles) qui par contre peut être considérée comme un avantage et non un effet indésirable. D'autres effets indésirables peuvent également survenir, tels que l'acné ou une prise de poids.

Enfin, il existe beaucoup d'interrogations à propos des risques de survenue de cancer gynécologique. Une méta-analyse d'Oxford en 1996 ne démontre pas d'élévation de cancer du sein chez les femmes traitées par progestatifs.(120) D'autres études, plus récentes et réalisées en Suède et en Norvège, corroborent ces résultats (121,122). Concernant les autres cancers gynécologiques, les études montrent que le risque ne serait pas augmenté par une prise de contraceptifs oraux. Notons cependant que ces études concernent une faible population de femmes sous contraceptifs oraux progestatifs (123,124), et que cela ne permet donc pas d'écartier significativement le risque cancéreux. C'est pourquoi, par précaution, ils sont contre-indiqués chez les femmes avec antécédents de cancer du sein. (125)

#### 1.2.2.1. La pilule microprogestative

La pilule progestative est composée uniquement d'un progestatif microdosé. La forte activité antigonadotrope permet l'utilisation de faibles quantités de progestatifs. En France il existe deux types de pilules progestatives. Les premières contiennent du désogestrel (Cérazette® et génériques) et ont principalement une action antigonadotrope, les secondes ont pour principe actif du lévonorgestrel (Microval® et générique). Elles agissent essentiellement sur l'épaississement des sécrétions endométriales au niveau du col de l'utérus.

Concernant l'efficacité de Cérazette® et de ses dérivés, l'indice de Pearl est de 0.4 alors que pour Microval® et ses dérivés l'indice de Pearl est à 1.(126,127)

Une plaquette contient 28 comprimés. Cette pilule est prise sans interruption contrairement aux pilules oestroprogestatives. Néanmoins, elle est souvent moins bien tolérée que les pilules combinées. Le délai de retard de prise est plus court concernant le lévonorgestrel (3 heures). Enfin certains médicaments inducteurs enzymatiques diminuent

l'efficacité de la pilule microprogestative, tels les AEs. (Cf : 2 La contraception et les différentes interactions entre AEs et contraceptifs) (104,106,126,127)

#### 1.2.2.2. L'implant

L'implant est un dispositif sous forme de bâtonnet ou de capsule souple contenant des hormones progestatives de synthèse (étonogestrel) qui se place sous la peau du bras. Il est posé et prescrit par un médecin, un gynécologue ou une sage-femme en deuxième intention chez les femmes présentant des contre-indications et des intolérances au DIU ou à la contraception oestroprogestative, ainsi que chez les femmes non observantes. La spécialité disponible en France est Nexplanon® (104,106)

L'implant a une excellente efficacité, l'indice de Pearl étant de 0. Cependant, dans la réalité, aucune méthode n'est considérée comme étant à 100% efficace.(128) L'implant a pour avantage d'être discret (il ne se voit pas, ne se sent pas) et il peut rester en place environ trois ans. Une durée moins longue est préconisée chez les femmes de plus de 80kg , soit un temps de pose d'environ 24 à 30 mois.(106) En effet, une diminution de 31 à 64% des concentrations plasmatiques est observée, comparativement à une femme de poids normal. (129). Néanmoins l'efficacité de l'implant est similaire chez ces deux populations(130). Le retrait du dispositif peut se faire à n'importe quel moment et ne nécessite pas de contrôle particulier (à part un contrôle 3 mois après la pose).

L'étonogestrel est le métabolite actif du désogestrel. L'action principale de l'étonogestrel est une inhibition de l'ovulation. Il est à remarquer que certains médicaments tels que les AEs sont susceptibles de le rendre moins efficace. Les effets indésirables des progestatifs (Cf 2 La contraception et les différentes interactions entre AEs et contraceptifs) peuvent dans certains cas amener la femme à retirer l'implant grâce à une consultation médicale. Suite au retrait, l'ovulation réapparaît dans les semaines qui suivent (104,106,125)

#### 1.2.2.3. Les progestatifs injectables

Ce type de médicament est injecté par un médecin, une sage-femme ou une infirmière toutes les 12 semaines. L'injection d'une solution contenant de l'acétate de médroxyprogestérone se pratique entre le 1<sup>er</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du cycle. La contraception se fait par blocage de l'ovulation avec une modification de la glaire cervicale devenant impropre au passage des spermatozoïdes, ce à quoi se surajoute une atrophie endométriale qui empêche la nidation. Malgré l'efficacité très élevée de ce moyen de contraception (0.03% de naissance selon l'OMS sur 100 femmes utilisatrices - Cf ANNEXE 9) et sa longue durée d'action, les effets indésirables restent assez fréquents et il est impossible, une fois injecté, de retirer le produit du corps. Ce type de contraceptif est surtout utilisé dans les pays en voie de développement.

L'utilisation de progestatifs injectables est contre indiquée dans plusieurs cas : dans le cadre d'une grossesse (risque de masculinisation d'un embryon femelle) de l'allaitement, d'une insuffisance hépatique, d'antécédents de troubles emboliques artériels ou veineux et de cancer du sein ou de l'endomètre.(24,53)

### 1.3. Les méthodes naturelles

Ce sont l'ensemble des méthodes consistant à déterminer le plus précisément la période d'ovulation afin d'éviter les rapports. Elles sont basées sur la connaissance de la fécondité. C'est-à-dire que la femme doit savoir quand débute et finit la période féconde de son cycle. Certaines méthodes sont basées sur le calendrier alors que d'autres le sont sur les symptômes.

Ces méthodes dites naturelles ont un fort taux d'échec. Elles ne peuvent donc pas être utilisées comme contraceptif unique lorsqu'un traitement tératogène est simultané. Evidemment les méthodes naturelles n'interagissent pas avec les traitements.

#### 1.3.1. L'abstinence périodique (méthode Ogino)

Cette méthode vise à identifier les jours fertiles chez une femme qui a des cycles réguliers (toujours le même nombre de jours par cycle). La période d'ovulation se retrouve environ 14 jours après le premier jour des règles. Cette méthode est donc basée sur le calendrier. En aide-mémoire les femmes ont un calendrier ou le collier du cycle (Figure 2) dont les perles de différentes couleurs indiquent les jours féconds et non féconds.



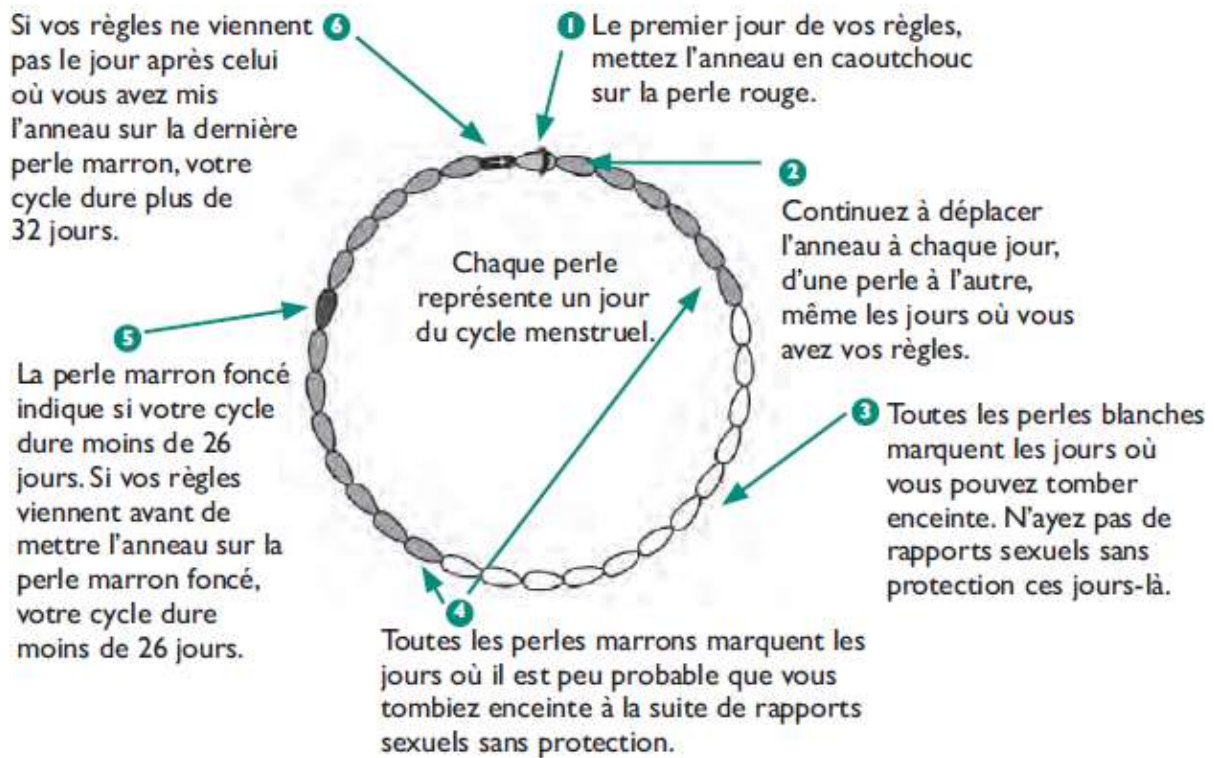


Figure 2: le collier du cycle(106)

Pendant ces jours fertiles, une abstinence de rapport sexuel est préconisée. Il faut néanmoins être vigilant car une ovulation peut être spontanée et se dérouler à un autre moment du cycle (début ou fin).

### 1.3.2. La méthode des températures

Pendant l'ovulation, la température corporelle de la femme augmente de 0,2 à 0,4 °C. La méthode des températures revient à prendre sa température tous les matins à la même heure. Lorsque la température augmente, c'est que la femme ovule. Cependant certains points sont à connaître. Tout d'abord, la durée de vie de l'ovule est de 24 heures et celui des spermatozoïdes de 5 jours, ce qui fait qu'un rapport ayant lieu dans les cinq jours précédant l'ovulation ou dans les 24 heures suivant l'ovulation, risque d'aboutir à une fécondation. De plus il faut noter que d'autres pathologies (tel qu'un simple rhume) peuvent faire monter la température. (106)

### 1.3.3. L'analyse de la glaire cervicale (méthode Billings)

La glaire cervicale est l'un des pièges qui empêche les spermatozoïdes d'arriver à destination. En effet, c'est une substance visqueuse et transparente se retrouvant au niveau du col de l'utérus. Elle est sécrétée par les cellules de l'endomètre. Lors de l'ovulation la glaire est plus lâche et les sécrétions du col sont plus abondantes (pertes vaginales, pertes blanches). Ainsi un examen de ces pertes permet de définir la période d'ovulation. Dès qu'elle note des sécrétions, la femme est féconde le jour même et le lendemain. Cependant

comme pour la méthode des températures, il est nécessaire de prendre en compte la durée moyenne de vie des spermatozoïdes et de l'ovule. Et par ailleurs, d'autres facteurs tels l'excitation sexuelle, le sperme, les infections vaginales font aussi varier la consistance de la glaire cervicale. (106)

#### *1.3.4. Le retrait*

L'homme retire son pénis du vagin avant d'avoir éjaculé ce qui permet de diminuer le risque de grossesse. Cependant l'un des principaux risques avec cette méthode est dû à la présence de spermatozoïdes dans le liquide séminal. Le taux d'échec reste élevé : 27 grossesses sur 100 femmes durant la première année chez les couples pratiquant le retrait, selon l'OMS. De plus, les premières gouttes de sperme contenant un grand nombre de spermatozoïdes peuvent être émises sans que l'homme s'en rende compte. Enfin l'éjaculation masculine est un réflexe et son contrôle peut parfois être compliqué. (106)

#### *1.3.5. La méthode MAMA (méthode de l'allaitement maternel et de l'aménorrhée)*

Si une femme allaite après l'accouchement, elle produit de la prolactine qui empêche l'ovulation. Pour que la méthode MAMA soit efficace, la mère doit nourrir l'enfant uniquement au sein car si la fréquence de la succion diminue, une ovulation peut se produire. Cette méthode fonctionne si l'enfant a moins de six mois et si la mère n'a pas eu de menstruation depuis l'accouchement.

Le taux d'efficacité de MAMA est de 2 grossesses pour 100 femmes pendant les 6 premiers mois après accouchement, selon l'OMS.

En renfort, une contraception peut être mise en place parallèlement à l'allaitement. En effet, les préservatifs (masculin et féminin), la pilule microprogestative (à partir de trois semaines), l'implant (à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine) ainsi que le stérilet sont des contraceptions compatibles avec l'allaitement. Cela permet d'allaiter le bébé sans risque de grossesse pendant l'allaitement ou le sevrage.

### **1.4. La contraception d'urgence**

La contraception d'urgence est utilisée lorsqu'un « accident » se produit. Cet accident peut être un oubli de contraception ou une contraception défectueuse (préservatif qui se déchire, anneau mal positionné). C'est la contraception de la dernière chance, à utiliser le plus rapidement possible après le rapport sexuel à risque.

#### *1.4.1. La contraception hormonale d'urgence*

L'emploi de cette contraception d'urgence doit rester exceptionnelle. Elle est utilisée après un rapport sexuel en période péri-ovulatoire. En France sur 100 femmes ayant eu un rapport à risque (pendant la 2<sup>ème</sup> ou la 3<sup>ème</sup> semaine du cycle) 8 sont susceptibles de tomber

enceinte. En France, deux pilules dites du lendemain ont une autorisation de mise sur le marché : Norlevo® et EllaOne®

La pilule du lendemain ne provoque pas d'avortement, elle agit en prévenant ou retardant l'ovulation. Elle n'est pas dangereuse pour la santé de la femme, ne la rend pas stérile, et ne cause pas de malformations congénitales en cas de grossesse.

Norlevo® (lévonorgestrel) est un norstéroïde (progestatif). Il est efficace jusqu'à 72 heures après le rapport à risque. Son effet contraceptif retarde l'ovulation, et empêche l'implantation de l'œuf dans l'utérus. Toutefois, une fois le processus d'implantation déclenché le lévonorgestrel est inefficace.

EllaOne® (ulipristal acétate) est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone qui provoque un retard d'ovulation et des modifications de l'endomètre. Elle peut être utilisée dans les 120 heures suivant le rapport à risque.

Ces pilules du lendemain sont à utiliser au plus vite après le rapport. Plus le temps entre la prise et le rapport est long plus l'efficacité diminue. La prise doit être exceptionnelle et ne doit pas être prise deux fois au cours d'un même cycle.(106)

#### *1.4.2. Le DIU au cuivre*

Comme cité précédemment, le DIU au cuivre (Cf 1.1.1.1Le DIU au cuivre) peut être utilisé de façon régulière par une femme en tant que contraceptif. Ce DIU empêche l'œuf de s'implanter et détruit les spermatozoïdes grâce au cuivre peut aussi être utilisé en contraception d'urgence. Dans ce cas, le dispositif doit être posé dans les 5 jours suivant le rapport à risque. Il est considéré comme la contraception d'urgence la plus efficace et suite à la pose il servira de contraception régulière peu contraignante.

#### *1.5. Choix des contraceptifs.*

Une étude réalisée en 2006 sur une population de 218 femmes âgées de 15-24 ans démontre que la pilule contraceptive est le moyen de contraception le plus utilisé par les jeunes femmes. En effet, 51,5% d'entre elles utilisent la pilule contraceptive en association avec un préservatif et 27,1% l'utilisent seule. Parmi ces utilisatrices, 72% se disent satisfaites mais un peu moins de la moitié (44%) avoue oublier fréquemment la pilule. Les nouveaux moyens de contraception tels que le patch contraceptif, l'anneau et l'implant pourraient être pour elles une alternative mais ils sont peu connus des patientes et donc moins accessibles. (132)

Une enquête réalisée en juin 2007 par la TNS SOFRES chez 5963 femmes montre que 96% des femmes considèrent le choix de leur contraception important. La pilule est le moyen de contraception favori des françaises quel que soit l'âge. On note cependant une diminution

de son utilisation avec l'âge au profit du stérilet. (Figure 3 Figure 3). En effet l'efficacité et le service médical rendu ne sont plus les seuls critères pour l'adhésion à une contraception. Les récentes polémiques autour des pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération ont fait chuter l'utilisation des contraceptifs hormonaux. Actuellement beaucoup de femmes ne souhaitent plus avoir recours à des contraceptions hormonales. De surcroît, les contraceptions non hormonales efficaces selon l'OMS sont peu nombreuses : il s'agit du DIU au cuivre et des préservatifs.

Il semble donc nécessaire qu'une diffusion d'information concernant le panel contraceptif soit faite plus largement par les professionnels de santé (médecin, sage-femme, pharmacien) auprès des patients.

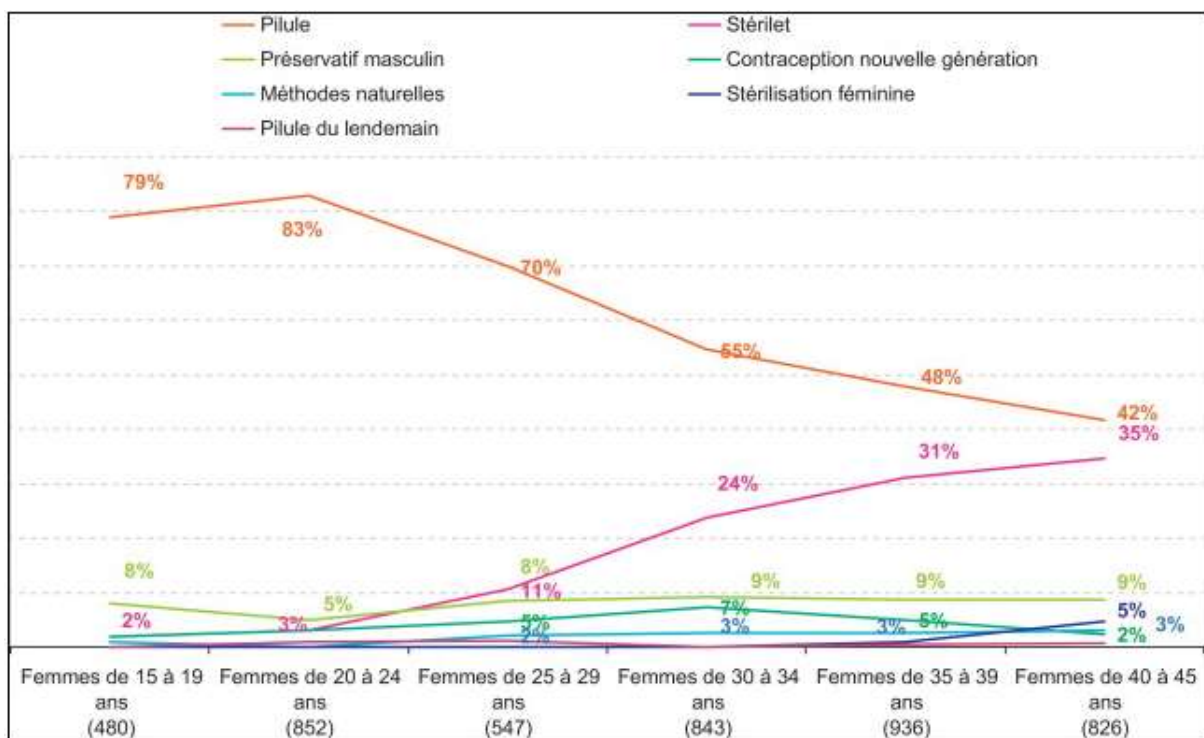


Figure 3: Moyens de contraceptions utilisé par les femmes de 15 à 45 ans en 2006 (n=2297)(132)

## 2. La contraception et les différentes interactions entre AEs et contraceptifs

Les grossesses non désirées chez les femmes épileptiques peuvent être dues à un échec de contraception. En effet de nombreuses interactions existent entre les AEs et la contraception. Ce point doit nécessairement être pleinement compris par les FEAP afin de diminuer les grossesses non désirées car, comme expliqué précédemment, une femme

épileptique doit impérativement planifier sa grossesse. Il convient donc d'éviter tout échec de contraception chez ces femmes(133)

De plus, ces interactions sont bidirectionnelles, en fonction de la contraception et de l'anti épileptique : les anticonvulsivants diminuent l'efficacité d'une contraception, ce qui peut engendrer une grossesse ; mais certaines contraceptions hormonales diminuent les concentrations sériques de lamotrigine, ce qui peut augmenter le nombre de crises d'épilepsie. (22)

La première description d'interaction date des années 1980. Les échecs de contraceptions hormonales combinées ont été mis en avant par la survenue de spotting chez les femmes épileptiques lorsque le dosage d'EE est passé de 100µg à 50µg par comprimé. A l'heure actuelle, la plupart des contraceptions hormonales contiennent moins de 35µg d'EE et moins de 1g de dérivé progestatif. Ces contraceptions combinées sont donc très sensibles aux médicaments inducteurs enzymatiques.

D'après la littérature (Coulam et Annergens (1979)), les anticonvulsivants tels que la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine sont susceptibles d'induire les enzymes utilisées dans la métabolisation des oestroprogestatifs. (Tableau VII). La phénytoïne serait l'anti convulsivant le plus souvent impliqué d'après Back qui a examiné les rapports au Comité sur la sécurité du médicament dans le Royaume-Uni. Sur la période de 1973-1984, 43 cas d'échecs de contraception ont été rapportés dus à une interaction avec les anticonvulsivants et 25 de ces cas impliquent la phénytoïne. (134)

Tableau VII: Classement des AEs inducteurs enzymatiques(22,133,135–137)

Nom de la molécule	Nom commercial	
Carbamazépine	Tégretol ®	<i>Fortement inducteurs enzymatiques</i>
Phénytoïne	Di-Hydan ®, Dilantin ®, Prodilantin®	
Phénobarbital	Gardenal ®, Alepsal ®, Aparoxal®, Kaneuron ®	
Primidone	Mysoline ®	
Oxcarbazépine	Trileptal ®	<i>Faiblement inducteurs enzymatiques</i>
Topiramate	Epitomax®	
Acide valproïque	Dépakine ®, Micropakine ® <sup>2</sup>	<i>Non inducteurs enzymatiques</i>
Clonazépam	Rivotril ®	
Gabapentine	Neurontin®	
Tiagabine	Gabitril ®	
Lévétiracétam	Keppra ®	
Prégabaline	Lyrica ®	
Ethosuximide	Zarontin ®	
Vigabatrine	Sabril®	
Lamotrigine	Lamictal ®	
Zonisamide	Zonegran®	
Lacosamide	Vimpat ®	

## 2.1. L'effet des AEs inducteurs enzymatiques sur l'efficacité des contraceptions hormonales

L'EE est absorbé par voie digestive puis subi un effet de premier passage. Le site principal de cette élimination est la muqueuse intestinale où la molécule subit une sulfoconjugaison. Cela représente 60% du métabolisme du premier passage. Puis, au niveau hépatique une autre réaction se produit. Une fois que les métabolites ont été hydroxylés par le cytochrome P450, ils subissent une conjugaison par l'acide glucuronique (glucuronidation). Enfin les estrogènes peuvent « auto-induire » leur glucuronidation. Ceci provoque une interaction avec les médicaments ayant comme voie de métabolisation principale la glucuronidation comme la lamotrigine. L'EE endure un important effet de premier passage puis une recirculation entéro hépatique d'où le fait que sa biodisponibilité absolue varie de 20 à 60%. Les dérivés progestatifs subissent aussi un premier passage hépatique mais, contrairement au dérivé estrogénique, celui-ci est moins important et il n'y a pas de recirculation entéro hépatique. Une baisse d'efficacité des oestroprogestatifs se fait quelle que soit la voie d'administration. (138-140)

Le cytochrome P450 est impliqué dans la métabolisation de nombreux médicaments. Les inducteurs enzymatiques (tels que certains AEs) provoquent l'élévation des taux hépatiques

<sup>2</sup> D'après la thèse de Mr FERRARI Luc (1990) : Thèse intitulé : "Effet d'un traitement chronique à l'acide valproïque sur le cytochrome P450 total du cerveau de rat" (communication personnelle)

des différents CYP 450. L'élévation de ces enzymes induit une augmentation de la métabolisation des molécules (tel que l'EE) en métabolites inactifs.

Il est également important de noter que certains AEs ont un pouvoir inducteur enzymatique plus fort que d'autres. Ainsi la phénytoïne est considérée comme l'anti convulsivant le plus inducteur enzymatique. La carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital sont considérés comme des inducteurs enzymatiques forts. L'oxcarbazépine, le topiramate et le valproate de sodium sont aussi des inducteurs enzymatiques, mais plus faibles. Les autres anticonvulsivants ne sont pas inducteurs enzymatiques (Tableau VII).

Les propriétés d'inducteur enzymatique ne sont plus à prouver concernant le phénobarbital. Une étude sur le phénobarbital évalue les concentrations plasmatiques d'EE chez des patientes sous phénobarbital : les taux d'EE sanguin diminuent dans l'ensemble. (141)

Les résultats d'une autre étude sur la carbamazépine et la phénytoïne réalisée chez dix femmes sous Eugynon (contenant 50µg d'EE et 250mg de lévonorgestrel) font apparaître une aire sous la courbe fortement diminuée pour l'EE. On retrouve cette diminution d'aire sous la courbe pour le lévonorgestrel.

En ce qui concerne le topiramate, une étude chez des femmes sous topiramate (à des doses entre 50-200Mg/j) et sous contraception orale combinée (35µgEE et 1mg de noréthistérone) montre des diminutions de l'AUC inférieures à 12% pour le EE et la noréthistérone. Ces résultats sont jugés insignifiants et ne permettent pas de mettre en valeur une forte interaction entre les contraceptions combinées et le topiramate pour une dose inférieure à 200mg/j. (138) Pour l'oxcarbazépine, une étude sur des femmes prenant une contraception orale combinée (50µ de EE et 200 de lévonorgestrel) et une dose d'oxcarbazépine de 1200mg/j, on retrouve une diminution de 47% de l'aire sous la courbe. (142)

Les autres contraceptions hormonales subissent aussi un effet inducteur enzymatique.(Tableau VIII)

Tableau VIII : Efficacité des contraceptions face à l'induction enzymatique des AEs (22,133,141)

CONTRACEPTIONS HORMONALES	MODIFICATION PAR LA PRISE D'ANTICONVULSIVANTS INDUCTEURS ENZYMATIQUES
Contraceptions oestroprogestative (patch, anneau, orale) Implant à l'étonogestrel Micro progestatifs	Efficacité modifiée par la prise de médicaments AEs inducteurs enzymatiques
Macro progestatifs	Donnée de littérature insuffisante
Contraception d'urgence hormonale	Prescription de posologie supérieure à la posologie habituelle
Progestatifs injectables DIU au lévonorgestrel Méthodes barrières DIU au cuivre (contraception quotidienne ou d'urgence)	Efficacité non modifiée par la prise de médicaments AEs inducteurs enzymatiques

La contraception de premier choix chez les femmes épileptiques est donc le DIU (au cuivre et au lévonorgestrel). En effet, l'action du lévonorgestrel, étant essentiellement locale, il n'interfère donc pas avec les AEs inducteurs enzymatiques. Leur efficacité est très haute et ils peuvent de surcroit être utilisés chez les nullipares.

Les préservatifs sont également assez efficaces et peuvent être utilisés par la femme épileptique. Les progestatifs injectables pourraient être aussi envisageables pour elle mais l'impossibilité d'éliminer le produit du corps avant 3 mois fait qu'en définitive ils ne constituent pas une contraception adaptée. (Cf PARTIE III : 1.2.2.3 Les progestatifs injectables). Une contraception hormonale est possible chez les femmes épileptiques à condition que leur traitement ne soit pas un AE inducteur enzymatique. En fait, il est préférable d'utiliser un DIU ou des préservatifs. En effet, si la femme est amenée à changer d'AEs cela évite toute confusion chez les différents professionnels de santé. (143)

Enfin dans le cadre d'une contraception d'urgence, la mise en place d'un DIU au cuivre ne pose aucun problème. Mais pour la prise de la pilule du lendemain, il est nécessaire de doubler les doses si la femme est sous un AE inducteur enzymatique. (144)

## 2.2. Cas particuliers de la lamotrigine

La lamotrigine est un anticonvulsivant utilisé dans le traitement des crises partielles (primaires ou secondaires) et des crises généralisées tonico-cloniques chez l'adulte et chez l'enfant. Elle peut être utilisée en monothérapie mais aussi en association. La lamotrigine est le médicament le plus utilisé chez les femmes épileptiques en âge de procréer. (145)



Il est important de noter qu'une interaction se produit entre la lamotrigine et les oestroprogestatifs. Cette interaction est bidirectionnelle :

↳ diminution des taux plasmatiques de lamotrigine sous contraception combinée entraînant une recrudescence potentielle des crises

↳ augmentation du métabolisme du lévonorgestrel (22,133)

### 2.2.1. Effet de la lamotrigine sur les progestatifs

Dans une étude, 16 femmes volontaires âgées de 18 à 45 ans ont pris une contraception orale (30µg d'EE + 150mg de lévonorgestrel) durant les 3 mois précédant l'étude. Ces femmes ont eu un suivi 21 jours avant l'introduction du traitement, puis une période de 130 jours de traitement (lamotrigine 300mg) et enfin un suivi de visite 7 jours après la dernière administration du médicament.

Cette étude révèle une diminution des concentrations de lévonorgestrel. (Figure 4) En effet, on observe une diminution de 12% pour la concentration maximum (C<sub>max</sub>) et de 19% pour l'aire sous la courbe (AUC). Les taux d'EE sont quant à eux inchangés. Enfin une mesure de l'activité ovarienne démontre une légère augmentation des taux de l'hormone folliculo stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) sous lamotrigine (d'un facteur 4,7 et 3,4 respectivement). L'impact de ces changements sur l'activité ovulatoire et ovarienne reste inconnu. C'est pourquoi les patientes sous lamotrigine doivent rapporter le moindre changement pendant leur cycle menstruel. Enfin il n'est pas recommandé aux patientes sous lamotrigine d'utiliser des contraceptions progestatives pures car l'efficacité de la contraception ne semble pas garantie (146,147) Le DIU au lévonorgestrel a une action majoritairement locale et peut donc être utilisé chez les femmes traitées par de la lamotrigine. (148)

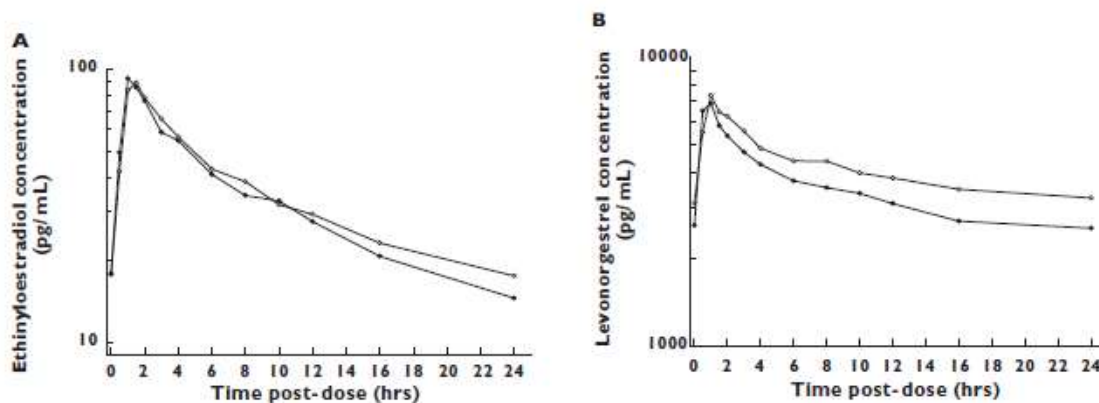


Figure 4 : courbes des concentration d'EE (A) et de lévonorgestrel (B) (○EE /lévonorgestrel seul, ● EE/lévonorgestrel associé à la lamotrigine (146)

### *2.2.2. Effet des contraceptifs oraux combinés sur la lamotrigine*

Des études ont démontré une augmentation du métabolisme de la lamotrigine par une diminution des concentrations plasmatiques de cette molécule. En effet l'utilisation d'une pilule oestroprogestative de type EE/lévonorgestrel (30µg/150µg) multiplie par 2 la clairance de la lamotrigine. (147) Ceci est dû au fait que la lamotrigine est métabolisée par l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A4. Cette enzyme est induite par les estrogènes et cela diminue les concentrations de lamotrigine. (145,149)

Dans une étude sur 12 utilisatrices de contraception orale combinée minidosée (20 à 30 µg d'EE) une réduction des concentrations de lamotrigine de 32.6% est notée ( $p < 0.01$ ) (150). Alors qu'une autre étude montre une diminution supérieure à 50% pour une population de 22 femmes sous contraception orale combinée versus 30 femmes non utilisatrices de contraception orale combinée ( $p < 0.001$ ) (151). Enfin une dernière étude chez 8 femmes prenant de la lamotrigine en monothérapie (n=6) ou en polythérapie (femme sous lamotrigine et topiramate (n=1), femme sous lamotrigine et clobazam (n=1)) montre une augmentation de la concentration de lamotrigine de 82% plus élevée que le groupe témoin.(145) Cette variation est fonction des études et des individus.

A l'inverse, les pilules contraceptives contenant uniquement un progestatif ne provoquent aucun effet de ce type. C'est ce que démontre une étude de cohorte réalisée chez des femmes prenant de la lamotrigine. Elles utilisent soit une contraception combinée (n=11) soit une contraception avec progestatifs seulement (n=16) ou aucune contraception (n=18). Les résultats montrent une baisse significative de la concentration de lamotrigine lors de la prise d'une contraception à base d'EE, alors qu'aucun changement n'est démontré sous progestatifs seuls. De plus lorsque les femmes passent d'une contraception orale oestroprogestative à une contraception avec uniquement un progestatif, l'étude révèle une élévation des taux plasmatiques de lamotrigine.(147,152).

L'effet des contraceptions combinées sur la lamotrigine est donc dû à l'EE. L'interaction s'effectue entre la lamotrigine et l'EE. Lors de la prise d'une contraception contenant de l'EE, et après une titration, il est nécessaire d'augmenter la posologie de lamotrigine pour atteindre la meilleure efficacité. (153)

Le problème des contraceptions combinées orales est l'arrêt de la prise de pilule pendant une semaine. Lors de cet arrêt les taux de lamotrigine doublent, donc le risque d'effets indésirables augmente. Il est donc intéressant de favoriser la prise d'une contraception sans semaine d'arrêt en traitement de première intention. Lors de l'arrêt de la contraception chez des femmes sous lamotrigine, la posologie est diminuée progressivement

grâce à la mesure des taux sériques avant et après l'arrêt de la contraception hormonale afin d'ajuster les posologies. (147)

2.2.2.1. Instauration d'une contraception hormonale chez les patientes sous lamotrigine

Lors de la mise en place de la contraception hormonale, les taux de lamotrigine peuvent varier. Dans ce cas de figure, la posologie d'entretien de celle-ci devra être modifiée, étant augmentée de 50-100mg/jour toutes les semaines. La posologie sera modifiée en fonction de la mesure des concentrations sériques de lamotrigine avant et après la prise de contraception. Pour les femmes ayant une contraception hormonale avec arrêt de contraception, la mesure des taux sériques se déroule durant la troisième semaine de traitement actif soit du 15<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour du cycle. Il reste néanmoins préférable d'utiliser des contraceptions en cycle continu. (147)

2.2.2.2. Arrêt d'une contraception hormonale chez les patientes sous lamotrigine

En cas de décision d'arrêt de contraception chez les patientes sous lamotrigine, la réalisation d'un dosage des concentrations sériques s'effectue avant et après l'arrêt. Les posologies sont diminuées progressivement de 50 à 100mg toutes les semaines. La posologie ne doit cependant pas être diminuée à un taux excédant 25% de la dose basale. Et le dosage des taux de lamotrigine ne doit pas être effectué durant la première semaine suivant l'arrêt de la pilule. (147)

## PARTIE IV : ROLE DU PHARMACIEN

---

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité. Environ 22 000 pharmacies existent en France et accueillent chaque jour environ 4 millions de personnes. Le pharmacien est donc un professionnel de santé de premier recours qui sait déceler les situations à risques. Il a des connaissances scientifiques dans le domaine de la santé et particulièrement du médicament. Il connaît le patient d'un point de vue médical (pathologie, historique médicamenteux) ainsi que son contexte socioprofessionnel, son entourage, sa famille, ce qui lui permet d'instaurer avec celui-ci une relation de confiance.

Dans la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires l'article L5125-1-1 A sont décrites 8 missions aux pharmaciens :

- « 1) Contribuent aux soins de premier recours définis à l'article L. 1411-11 ;*
- 2) Participent à la coopération entre professionnels de santé ;*
- 3) Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;*
- 4) Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;*
- 5) Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5 ;*
- 6) Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit la convention pluriannuelle visée au I de l'article L. 313-12 du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;*
- 7) Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets ;*
- 8) Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes. »*

Dans le cas d'une FEAP deux missions du pharmacien m'ont interpellée : les missions n°2 et n°8

Concernant la mission n°2, le pharmacien est un atout dans la coopération entre les différents professionnels de santé. D'une part, les neurologues ne sont pas assez présents dans le conseil contraceptif chez la femme épileptique et d'autre part, les gynécologues n'ont pas forcément toutes les données du traitement épileptique de la femme. Selon une étude, seulement 25.4% des femmes épileptiques consultent leur neurologue concernant le choix d'une méthode contraceptive alors qu'il est notoire que l'avis d'un neurologue concernant la contraception des FEAP améliore la prise en charge du patient.(133,154) Enfin les pharmaciens ont dans l'historique ou le dossier pharmaceutique (DP) toutes les données du traitement. Ils ont aussi toutes les connaissances en matière d'interaction. Lors de la délivrance d'une contraception ou d'un médicament AE chez la femme en âge de procréer le pharmacien doit toujours s'assurer qu'il n'y ait pas de possible interaction. Il peut conseiller à la patiente de demander l'avis de son neurologue concernant sa contraception et de mentionner son traitement épileptique en cours à son gynécologue. Et par la même occasion il peut expliquer à la patiente les risques que peuvent induire un échec de contraception et une grossesse non préparée.

Concernant la mission n°8 le pharmacien a un devoir de conseil afin d'améliorer la prise en charge des patients. Afin de faciliter la prise en charge officinale, trois fiches destinées aux pharmaciens ont été établies ci-après.

La première fiche, sur l'épilepsie, décrit brièvement la pathologie, les facteurs favorisants et la prise en charge d'une crise d'épilepsie avec perte de connaissance. La seconde parle de la préparation de grossesse, expliquant en quelques mots pourquoi et comment les femmes épileptiques doivent anticiper et préparer leur grossesse, donnant des conseils de délivrance, et détaillant les principales données concernant la tératogénicité des AEs. Enfin la troisième fiche rappelle au pharmacien les interactions possibles entre les AEs et les contraceptions susceptibles de convenir aux FEAP.(ANNEXE 10, 11, 12)

# Conclusion :

L'épilepsie chez la femme en âge de procréer soulève à l'heure actuelle de nombreux questionnements et la gestion optimale d'une médication adaptée aux FEAP représente un challenge considérable.

Tout d'abord la supplémentation en acide folique à des fins de prévention des risques de malformation chez le fœtus reste controversée chez la femme enceinte épileptique. En effet, la plupart des études ne concluent pas vers une diminution probante des taux de malformation en cas de supplémentation en acide folique. Néanmoins, les auteurs des différents articles étudiés suggèrent la mise en place d'une supplémentation en acide folique de 1 à 5 mg.

Ensuite, il y a dans la balance prescriptionnelle le fait que, d'une part, tous les AEs ont des effets tératogènes et que, d'autre part, la survenue d'une crise durant la grossesse est source de danger important non seulement pour la mère et mais également pour le fœtus. Il est donc extrêmement important qu'avant toute mise en route de grossesse, la femme épileptique informe son neurologue de son désir d'enfant afin qu'il ajuste au mieux son traitement.

Celui-ci aura alors à diminuer le nombre de médicaments AEs, leur posologie, et leur dose. Le choix de l'AE se fera en étudiant le rapport bénéfice/risque. Le neurologue se verra donc en nécessité d'éviter une grossesse sous certains AEs, notamment le valproate de sodium, le phénobarbital ou encore le topiramate qui sont les plus connus pour générer des malformations et des retards cognitifs. Ainsi, de façon plus générale, il conviendra que la prescription de ces deux médicaments soit, au maximum, évitée chez la femme en âge de procréer.

Il est à noter qu'en France, le valproate de sodium fait l'objet d'une dispensation spécifique. La patiente en âge de procréer doit présenter à la pharmacie un accord de soin signé au préalable avec son neurologue. Sans cet accord la dispensation de valproate de sodium ne peut se faire.

La phénytoïne est aussi à éviter en cas de désir de grossesse. Même si le CRAT classe cette molécule parmi les plus sûres, de nombreuses données de la littérature actuelle tendent à prouver qu'elle est susceptible de générer un taux élevé de malformations. D'autres AEs sont considérés comme moins tératogène, et c'est ceux qu'il faudra privilégier.

À l'heure actuelle, au vu de toutes les données disponibles dans la littérature récente, l'AE considéré comme le plus sûr est la lamotrigine. En effet, le taux de malformations potentiellement générées par elle est bas par rapport à d'autres AEs.

Le lévétiracétam, et l'oxcarbazépine sont également des AEs ayant des taux de malformation peu élevés. Il est préférable par contre d'éviter les grossesses sous carbamazépine, gabapentine, prégabaline.

Pour les AEs non cités, le manque considérable de données ne permet pas de conclure à une utilisation durant la grossesse et donc, dans la mesure du possible il est important de les éviter dans ce cas de figure.

Au vu de toutes les données exposées, il apparaît donc nécessaire pour les femmes épileptiques d'avoir une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse non désirée. En France, la contraception la plus utilisée est la pilule contraceptive. Des interactions existent cependant entre la contraception hormonale et les AEs inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital...), ces derniers diminuant l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les nouveaux moyens de contraception tel que le patch contraceptif, l'anneau et l'implant sont moins connus et représentent une alternative intéressante pour les femmes ne souhaitant pas prendre la pilule. Néanmoins chez les femmes épileptiques, les traitements inducteurs enzymatiques diminuent aussi l'efficacité de ces nouveaux moyens de contraception.

Les DIU, contrairement aux idées reçues, peuvent être utilisés chez les femmes nullipares et constituent une contraception de premier choix chez les femmes épileptiques. En effet, ils sont de très haute efficacité, l'action du DIU au lévonorgestrel étant essentiellement locale et n'interférant pas avec les AEs inducteurs enzymatiques. Donc même si les contraceptions oestroprogestatives peuvent être utilisées chez la femme utilisant des AEs non inducteurs enzymatiques, il peut être préférable pour elle d'utiliser d'emblée des DIU. En effet si elle est amenée un jour, pour une raison ou pour une autre, à changer d'AE, cela préviendra les risques d'interactions indésirables imputables à une éventuelle confusion chez les différents professionnels de santé.

Cependant, même si la lamotrigine est l'AE le plus sûr durant une grossesse et est de ce fait, l'AE le plus utilisé chez la FEAP, parallèlement, ce sont les pilules combinées qui sont les plus utilisées actuellement par les femmes... Or il est patent qu'il existe des interactions indésirables entre la lamotrigine et les estrogènes. En effet, ces derniers sont susceptibles de diminuer de moitié les taux sanguins de lamotrigine. Il apparaît donc impératif de veiller à ce que les posologies de la lamotrigine soient adaptées à cet état de fait, voire d'éviter purement et simplement toute prescription de contraceptifs contenant des

estrogènes. En effet, du fait que la plupart des contraceptions contenant des estrogènes nécessitent une semaine d'arrêt de prise lors du cycle, il y a durant ce laps de temps un risque de surdosage de lamotrigine. À cela s'ajoute le fait que la lamotrigine diminue les concentrations sériques des progestatifs. Il apparaît donc également important d'éviter d'associer ceux-ci à la lamotrigine.

Au vu de toutes ces données, le rôle du pharmacien apparaît donc primordial dans la prise en charge des FEAP. Son statut de professionnel de santé de proximité lui permet d'obtenir la confiance de ses patientes, et sur cette base, il peut leur apporter conseils et éclairages concernant les traitements AE en cours. Grâce à l'historique et au DP, il a accès aux prescriptions de tous les professionnels de santé (neurologue, gynécologue), ce qui le met en position, en tant que spécialiste du médicament, de prévenir les nombreuses problématiques interactionnelles. Enfin, il peut arriver que lors de la délivrance de médicaments AEs ou contraceptifs à la FEAP, il soit amené, suite à des questions posées par une femme en projet d'enfant, à la sensibiliser à la nécessité d'anticiper d'un point de vue thérapeutique médicamenteuse, une éventuelle grossesse.

Bien entendu, le rôle de coordination est surtout tenu par le médecin traitant, on le sait, mais dans la réalité des faits, il arrive fréquemment qu'une jeune FEAP ne se trouve pas dans la nécessité de passer par lui. C'est le cas quand son neurologue lui fait une prescription renouvelable d'antiépileptique alors que parallèlement, c'est son gynécologue qui gère sa méthode de contraception. Étant donné que dans tous les cas, la pharmacie reste un passage obligé pour elle, ce peut être l'occasion pour le pharmacien de jouer un rôle significatif aussi bien dans la veille quant à une bonne coordination des traitements que dans la délivrance de conseil ou de réassurance.



# Bibliographie

1. ald\_9\_\_epilepsies\_guide\_medecin.pdf [Internet]. [cited 2016 Sep 25]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald\\_9\\_\\_epilepsies\\_guide\\_medecin.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_9__epilepsies_guide_medecin.pdf)
2. Domart A. et Bourneuf J. Dictionnaire médical. Petit Larousse de la médecine. Vol. Tome 1. 1986.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus R Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct 1;56(10):1515-23.
4. Un cerveau virtuel pour décrypter l'épilepsie [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2016 [cited 2016 Sep 26]. Available from: <http://presse.inserm.fr/un-cerveau-virtuel-pour-decrypter-lepilepsie/24735/>
5. pharmacies.fr LM des. L'ÉPILEPSIE DE L'ADULTE - Le Moniteur des Pharmacies n° 3021 du 01/03/2014 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cited 2016 Sep 26]. Available from: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3021/l-epilepsie-de-l-adulte.html>
6. L'épilepsie - Cairn.info [Internet]. [cited 2016 Oct 31]. Available from: <http://www.cairn.info/bases-doc.univ-lorraine.fr/l-epilepsie--9782130532002.htm>
7. Poirier J. Histologie de la cellule nerveuse. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitene17-03093](http://www.em-premium.com/article/2287/resultatrecherche/1) [Internet]. [cited 2018 Mar 30]; Available from: <http://www.em-premium.com/article/2287/resultatrecherche/1>
8. LA GROSSESSE DE LA FEMME EPILEPTIQUE- RISQUES POUR LE FŒTUS ET LE NOUVEAU NE [Internet]. [cited 2016 Oct 31]. Available from: <http://www.apesac.org/telechargement/PHsouchet2004.pdf>
9. Masnou P. Épilepsie et photosensibilité. [Internet]. 2014 Apr 29 [cited 2016 Nov 28]; Available from: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/891427/resultatrecherche/3>
10. 08-092-ald\_guide\_patient\_epilepsie.pdf [Internet]. [cited 2016 Sep 25]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/08-092-ald\\_guide\\_patient\\_epilepsie.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/08-092-ald_guide_patient_epilepsie.pdf)
11. Dupont S. Traitement médical de l'épilepsie de l'adulte. [Internet]. 2014 Feb 22 [cited 2017 Jan 23]; Available from: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/872587/resultatrecherche/6>
12. OMS | Epilepsie: historique [Internet]. [cited 2017 Jan 23]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs168/fr/>
13. Ardic-Pulas T. Les traitements de l'épilepsie. [Internet]. 2016 Dec 7 [cited 2018 Jan 18]; Available from: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1097545/resultatrecherche/2>

14. Bodin E, Moing AGL, Bourel-Ponchel E, Delignieres A, Querne L, Toussaint P, et al. SFP PC-36 - La stimulation du nerf vague dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes. [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues0929693Xv21i5sS1S0929693X14721864](http://www.em-premium.com/revues/0929693Xv21i5sS1S0929693X14721864) [Internet]. 2014 Jul 25 [cited 2018 Jul 9]; Available from: <http://www.em-premium.com/article/911045/resultatrecherche/3>
15. BIANCHI V, EL ANBASSI S. MEDICAMENTS. De Boeck. Bruxelles; 2012. (Prepa pharma).
16. Nguyen F. Épilepsie et grossesse, de la consultation pré-conceptionnelle à la naissance. [Internet]. 2008 Apr 10 [cited 2017 Mar 20]; Available from: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/139142/resultatrecherche/10>
17. Esambert B. Epilepsie et grossesse. Rech Perspect [Internet]. 2010 May [cited 2017 Nov 13];(2). Available from: <http://www.fondation-epilepsie.fr/wp-content/uploads/2013/12/recherches-et-perspectives-mai-2010.pdf>
18. Tourbah A, Lyon-Caen O. Maladies neurologiques et grossesse. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitnes05-25808](http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/10128/resultatrecherche/3) [Internet]. [cited 2018 Jan 25]; Available from: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/10128/resultatrecherche/3>
19. HARVEY T. Folie de l'acide folique... 6 ans plus tard.. nouveau billet de (pas bonne) humeur. Genesis. 2017 Sep;(195).
20. Dupont S. Grossesse chez la femme épileptique. [Internet]. 2017 Sep 30 [cited 2018 Feb 12]; Available from: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1147344/resultatrecherche/1>
21. Rousset-Jablonski C. Epilepsie et contraception. Lett Neurol. 2012 May;XVI(5).
22. Grossesses a risque argumentaire.pdf [Internet]. [cited 2018 Jan 30]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses\\_a\\_risque\\_-\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses_a_risque_-_argumentaire.pdf)
23. Dadah SML, Ndiaye M, Diop MS, Seck LB, Diagne NS, Ba EHM, et al. Épilepsie et santé de la reproduction: cohorte sénégalaise. [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues00353787v170i10S0035378714008704](http://www.em-premium.com/revues/00353787v170i10S0035378714008704) [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2018 Jan 25]; Available from: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/928331/resultatrecherche/1>
24. Projet de grossesse informations messages de prevention examens a proposer argumentaire [Internet]. [cited 2018 Feb 21]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet\\_de\\_grossesse\\_informations\\_messages\\_de\\_prevention\\_examens\\_a\\_proposer\\_-\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet_de_grossesse_informations_messages_de_prevention_examens_a_proposer_-_argumentaire.pdf)
25. PNNS 2011-2015 [Internet]. [cited 2018 Feb 21]. Available from: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNNS\\_2011-2015.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNNS_2011-2015.pdf)
26. Les essentiels de l'INPES : Folates et désir de grossesse : informer et prescrire au bon moment [Internet]. [cited 2018 Feb 21]. Available from: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1430.pdf>

27. Recommandations pour la prevention des anomalies de la fermeture du tube neural [Internet]. [cited 2018 Jan 30]. Available from: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations\\_pour\\_la\\_prevention\\_des\\_anomalies\\_de\\_la\\_fermeture\\_du\\_tube\\_neural.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations_pour_la_prevention_des_anomalies_de_la_fermeture_du_tube_neural.pdf)
28. CRAT: Pas d'intérêt de l'acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non) [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 27]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=884](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=884)
29. Kjær D, Horvath-Puhó E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel A, Sørensen H, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008 Jan 1;115(1):98-103.
30. Ban L, Fleming KM, Doyle P, Smeeth L, Hubbard RB, Fiaschi L, et al. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 Jul 6 [cited 2017 Oct 16];10(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492893/>
31. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LTW. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Aug;19(8):803-7.
32. Craig J, Morrison P, Morrow J, Patterson V. Failure of periconceptual folic acid to prevent a neural tube defect in the offspring of a mother taking sodium valproate. *Seizure*. 1999 Jun;8(4):253-4.
33. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol*. 2006 Jun 1;13(6):645-54.
34. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med*. 2000 Nov 30;343(22):1608-14.
35. Meijer WM, de Walle HEK, Kerstjens-Frederikse WS, de Jong-van den Berg LTW. Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. *Reprod Toxicol*. 2005 Jul 1;20(2):203-7.
36. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 May 1;80(5):506-11.
37. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Dec 1;48(12):2234-40.
38. Candito M, Naimi M, Boisson C, Rudigoz J-C, Gaucherand P, Guéant J-L, et al. Plasma vitamin values and antiepileptic therapy: Case reports of pregnancy outcomes affected by a neural tube defect. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007 Jan 1;79(1):62-4.

39. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure*. 2010 Mar;19(2):112-9.
40. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2130-9.
41. Duncan S, Mercho S, Lopes-Cendes I, Seni M-H, Benjamin A, Dubeau F, et al. Repeated Neural Tube Defects and Valproate Monotherapy Suggest a Pharmacogenetic Abnormality. *Epilepsia*. 2001 Jun 1;42(6):750-3.
42. Gerard EE, Meador KJ. An Update on Maternal Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy and Neurodevelopment Outcomes. *J Pediatr Genet*. 2015 Jun;4(2):94-110.
43. CRAT : Antiépileptique et grossesse [Internet]. [cited 2018 Jan 31]. Available from: [http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id\\_groupe=16](http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=16)
44. CRAT Lamotrigine [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 31]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=618](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=618)
45. Résumé des Caractéristiques du Produit Lamotrigine [Internet]. 2012 [cited 2018 Jan 31]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213268.htm>
46. CRAT Levetiracetam [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 31]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=635](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=635)
47. Résumé des Caractéristiques du Produit Levetiracetam [Internet]. 2011 [cited 2018 Jan 31]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0201409.htm>
48. Résumé des Caractéristiques du Produit Oxcarbazepine [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 31]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0277334.htm>
49. CRAT : Oxcarbazepine [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 31]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=636](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=636)
50. CRAT: Phénytoïne Fosphénytoïne [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 31]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=616](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=616)
51. CRAT: Etat des connaissances sur la phénytoïne [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 31]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=629](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=629)
52. Résumé des Caractéristiques du Produit Phénytoïne [Internet]. 2013 [cited 2018 Feb 6]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229484.htm>
53. Résumé des Caractéristiques du Produit Carbamazépine [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 2]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0278757.htm>
54. CRAT : Carbamazépine dans l'épilepsie [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 2]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=367](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=367)
55. CRAT : Carbamazépine [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 2]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=53](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=53)

56. CRAT : Gabapentine [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 31]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=643](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=643)
57. CRAT : Gabapentine dans l'épilepsie - Grossesse et allaitement [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 31]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=682](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=682)
58. Résumé des Caractéristiques du Produit Gabapentine [Internet]. 2012 [cited 2018 Jan 31]. Available from: [http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221742.htm#Rcp\\_5\\_3\\_SecuritePreclinique\\_5](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221742.htm#Rcp_5_3_SecuritePreclinique_5)
59. CRAT : Prégabaline [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 31]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=681](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=681)
60. CRAT : Prégabaline dans l'épilepsie [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 2]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=681](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=681)
61. Résumé des Caractéristiques du Produit Prégabaline [Internet]. 2015 [cited 2018 Jan 31]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0263927.htm>
62. CRAT : Ethosuximide [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 2]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=633](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=633)
63. Résumé des Caractéristiques du Produit Ethosuximide [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 2]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0291067.htm>
64. Résumé des Caractéristiques du Produit Felbamate [Internet]. 2013 [cited 2018 Feb 2]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224061.htm>
65. CRAT: Felbamate [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 2]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=634](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=634)
66. CRAT : Tiagabine [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 6]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=645](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=645)
67. Résumé des Caractéristiques du Produit Tiagabine [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 6]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0284649.htm>
68. CRAT : Vigabatrine [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 6]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=632](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=632)
69. Résumé des Caractéristiques du Produit Vigabatrine [Internet]. 2014 [cited 2018 Feb 6]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0241536.htm>
70. CRAT: Zonisamide [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 6]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=887](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=887)
71. Résumé des Caractéristiques du Produit Zonisamide [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 6]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0306749.htm>
72. CRAT : Phénobarbital [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 2]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=617](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=617)
73. CRAT : Etat des connaissances sur le phénobarbital [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 2]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=630](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=630)

74. Résumé des Caractéristiques du Produit Phénobarbital [Internet]. 2015 [cited 2018 Feb 2]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0273739.htm>
75. Résumé des Caractéristiques du Produit Topiramate [Internet]. 2013 [cited 2018 Feb 6]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222953.htm>
76. CRAT: Topiramate dans l'épilepsie (grossesse et allaitement) [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 6]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=739](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=739)
77. CRAT: Topiramate [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 6]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=637](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=637)
78. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017 05;15(1):95.
79. Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: what is known and which AEDs seem to be safest? *Epilepsia*. 2008 Dec;49 Suppl 9:43-55.
80. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol*. 2002 Jan 1;16(1):9-17.
81. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010 Dec 3;341:c6581.
82. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol*. 2004 May;61(5):673-8.
83. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2008 May 27;70(22 Part 2):2152-8.
84. Cunnington M, Ferber S, Quartey G, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia*. 2007 Jun;48(6):1207-10.
85. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, et al. In utero antiepileptic drug exposure. *Neurology*. 2006 Aug 8;67(3):407-12.
86. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013 Mar;12(3):244-52.
87. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 07;11:CD010224.
88. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):609-17.

89. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep 1;85(9):1029-34.
90. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):193-8.
91. Dupont S. Grossesse chez la femme épileptique. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitesne17-57721](http://www.em-premium.com/datas/traitements/17-57721) [Internet]. 2012 Jun 15 [cited 2018 Jan 25]; Available from: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/705345/resultatrecherche/11>
92. LEFORT L. Valproate ou les défaillances d'un système. 2015 Jun 27;1(3086).
93. RFL. Dépakine : un drame, pas un scandale. [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues1773035Xv2017i488S1773035X16303860](http://www.em-premium.com/datas/revues/1773035Xv2017i488S1773035X16303860) [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2017 Nov 22]; Available from: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1099441/resultatrecherche/1>
94. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 2015 Jan 27;84(4):382-90.
95. Résumé des Caractéristiques du Produit Dépakine [Internet]. 2016 [cited 2017 Dec 13]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0286760.htm>
96. BARONE M. Valproate et grossesse : connaissances et pratiques en pharmacie d'officine. Université de Bordeaux; 2017.
97. Jost S, Tohic AL, Chis C, This P, Grosdemouge I, Panel P. Contraception des femmes françaises de 15 à 45 ans : enquête nationale sur un échantillon représentatif de 5963 femmes. [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues12979589v42i6S1297958914001246](http://www.em-premium.com/datas/revues/12979589v42i6S1297958914001246) [Internet]. 2014 Jun 5 [cited 2018 Jan 23]; Available from: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/900035/resultatrecherche/4>
98. FRESNE M. L'APPROCHE CLIENT EN CONTRACEPTION: COMMENT FAIRE EVOLUER L'APPROCHE CLIENT (MEDECIN) DANS UNE AIRE THERAPEUTIQUE OÙ LE PRESCRIPTEUR N'EST PAS LE SEUL DECIDEUR FINAL ? [Internet]. [cited 2017 Aug 30]. Available from: [http://docnum.univ-lorraine.fr/prive/BUPHA\\_T\\_2013\\_FRESNE\\_MARION.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/prive/BUPHA_T_2013_FRESNE_MARION.pdf)
99. [contraception\\_focus\\_bat\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/contraception_focus_bat_vd.pdf) [Internet]. [cited 2017 May 31]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/contraception\\_focus\\_bat\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/contraception_focus_bat_vd.pdf)
100. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cited 2018 Jan 19]. Available from: [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=37E931344F73FF15182D821A00F6E3E3.tplgfr21s\\_3?idSectionTA=LEGISCTA000006171378&cidTexte=LEGITEX T000006072665&dateTexte=20180119](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=37E931344F73FF15182D821A00F6E3E3.tplgfr21s_3?idSectionTA=LEGISCTA000006171378&cidTexte=LEGITEX T000006072665&dateTexte=20180119)

101. HAS : Avis de la Commission 13 Mars 2002 UT 380 Dispositif Intra Utérin au cuivre [Internet]. [cited 2017 Dec 17]. Available from: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020009.pdf>
102. pp020009.pdf [Internet]. [cited 2017 Dec 17]. Available from: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020009.pdf>
103. synthese\_methodes\_contraceptives\_format2clics.pdf [Internet]. [cited 2017 Dec 17]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese\\_methodes\\_contraceptives\\_format2clics.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf)
104. ChoisirSaContraception [Internet]. [cited 2017 Jun 19]. Available from: [http://www.choisirsacontraception.fr/contraception\\_tableau\\_comparatif.htm](http://www.choisirsacontraception.fr/contraception_tableau_comparatif.htm)
105. OMS [Internet]. [cited 2017 Dec 17]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97943/1/9780978856304\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97943/1/9780978856304_fre.pdf)
106. THOBY C, ROBERT-CUNRATH N, COLLIN A. La contraception locale. *Monit Pharm.* 2017 Apr 29;(3175).
107. Van Damme L, Ramjee G, Alary M, Vuylsteke B, Chandeying V, Rees H, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2002 Sep 28;360(9338):971-7.
108. Wilkinson D, Tholandi M, Ramjee G, Rutherford GW. Nonoxynol-9 spermicide for prevention of vaginally acquired HIV and other sexually transmitted infections: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials including more than 5000 women. *Lancet Infect Dis.* 2002 Oct;2(10):613-7.
109. Faucher P. Contraception vaginale. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitesgy00-44660](http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/163226/resultatrecherche/5) [Internet]. 2008 May 21 [cited 2018 Jan 22]; Available from: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/163226/resultatrecherche/5>
110. Hassoun D. Contraceptions vaginales ou méthodes barrières féminines. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitesgy00-67532](http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1107894/resultatrecherche/8) [Internet]. 2017 Mar 18 [cited 2018 Jan 22]; Available from: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1107894/resultatrecherche/8>
111. TABLEAUX DES CONTRACEPTIFS ORAUX COMMERCIALISÉS EN FRANCE PAR L'ANSM [Internet]. [cited 2018 Jan 17]. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/345bfd36ada7b079266148563c972351.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/345bfd36ada7b079266148563c972351.pdf)
112. Vous et vos contraceptifs oestroprogestatifs - 6f4404a0b4c229e62a692a8938a6431d.pdf [Internet]. [cited 2017 Sep 20]. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6f4404a0b4c229e62a692a8938a6431d.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6f4404a0b4c229e62a692a8938a6431d.pdf)
113. Questions/Réponses COC - 0612c0ecf38c6ce1ed5454824058de91.pdf [Internet]. [cited 2017 Sep 20]. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0612c0ecf38c6ce1ed5454824058de91.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0612c0ecf38c6ce1ed5454824058de91.pdf)



114. EVRA (patch contraceptif) et risque de thrombose veineuse : préférer un contraceptif oral combiné (COC) de 1ère ou 2ème génération - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2018 Jan 23]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/EVRA-patch-contraceptif-et-risque-de-thrombose-veineuse-preferer-un-contraceptif-oral-combine-COC-de-1ere-ou-2eme-generation-Point-d-Information>
115. Résumé des Caractéristiques du Produit Nuvaring [Internet]. [cited 2018 Jan 23]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0243831.htm>
116. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012 Aug 7;345:e4944.
117. BERGENDAL A, ODLIND V, PERSSON I, KIELER H. Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism - pdf [Internet]. [cited 2017 Sep 20]. Available from: <https://api-istex-fr.bases-doc.univ-lorraine.fr/document/66339D12A3D9F3C727803EA207B12AF131F6D840/fulltext/pdf?auth=ip,fede&sid=ebsco>
118. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016 Dec 1;94(6):678-700.
119. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet*. 1996 Jun 22;347(9017):1713-27.
120. Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, et al. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jan 1;155(1):3-12.
121. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami H-O, Lund E. Use of Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2002 Nov 1;11(11):1375-81.
122. Wildemeersch D, Janssens D, Pilyser K, De Wever N, Verbeeck G, Dhont M, et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: Long-term follow-up. *Maturitas*. 2007 Jun 20;57(2):210-3.
123. Bestvina CM, Fleming GF. Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings. *The Oncologist*. 2016 Oct;21(10):1250-9.
124. Duranteau L. Contraception par progestatifs. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitesgy00-65090](http://www.em-premium.com/medecine/Contraception-par-progestatifs) [Internet]. 2017 Jun 14 [cited 2017 Aug 30]; Available from: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1124643/resultatrecherche/5>
125. Résumé des Caractéristiques du Produit Cérazette [Internet]. [cited 2018 Jan 24]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214480.htm>

126. Résumé des Caractéristiques du Produit Microval [Internet]. [cited 2018 Jan 24]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0279200.htm>
127. Résumé des Caractéristiques du Produit Nexplanon [Internet]. [cited 2018 Jan 23]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0233315.htm>
128. Mornar S, Chan L-N, Mistretta S, Neustadt A, Martins S, Gilliam M. Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Aug 1;207(2):110.e1-110.e6.
129. Lopez LM, Bernholc A, Chen M, Grey TW, Otterness C, Westhoff C, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 18;(8):CD008452.
130. Résumé des Caractéristiques du Produit Depo Provera [Internet]. [cited 2018 Jan 24]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213820.htm>
131. Screve O. Les alternatives à la pilule. [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues16340760v12i103S163407601300084X](http://www.em-premium.com/revues/16340760v12i103S163407601300084X) [Internet]. 2013 Jul 6 [cited 2017 Sep 20]; Available from: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/819577/resultatrecherche/1>
132. Espinera AR, Gavvala J, Bellinski I, Kennedy J, Macken MP, Narechania A, et al. Counseling by epileptologists affects contraceptive choices of women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016 Dec;65:1-6.
133. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, Tjia J, Back DJ, Orme M. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol.* 1990 Dec;30(6):892-6.
134. Maiga Y, Napon C, Kuate Tegueu C, Traore Y, Tekete I, Mounkoro N, et al. Epilepsie et vie de la Femme : Specificite de la Prise en Charge *Revue de la Litterature.* *Mali Méd.* 2010 Date;25(3):1-9.
135. Dupont S. Particularités de la prise en charge de la femme épileptique (contraception, grossesse). [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues07554982v40i3S0755498210006603](http://www.em-premium.com/revues/07554982v40i3S0755498210006603) [Internet]. 2011 Mar 10 [cited 2017 Mar 20]; Available from: <http://www.em-premium.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/article/283471/resultatrecherche/8>
136. FERRARI L. Effet d'un traitement chronique à l'acide valproïque sur le cytochrome P450 total du cerveau de rat. 1990.
137. Doose DR, Wang S-S, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia.* 2003 Apr;44(4):540-9.
138. McAuley JW, Anderson GD. Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(8):559-79.
139. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception.* 2011 Jan 1;83(1):16-29.

140. Fattore C, Cipolla G, Gatti G, Limido GL, Sturm Y, Bernasconi C, et al. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia*. 1999 Jun;40(6):783-7.
141. L'épilepsie et la contraception (Epilepsy and Contraception) [Internet]. [cited 2018 Feb 28]. Available from: [http://www.bcepilepsy.com/files/information-sheets/French/French-Epilepsy\\_and\\_Contraception.pdf](http://www.bcepilepsy.com/files/information-sheets/French/French-Epilepsy_and_Contraception.pdf)
142. Thomas SV. Controversies in contraception for women with epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015 Jan 7;18(3):278.
143. Epilepsie et contraception - Epilepsie France [Internet]. [cited 2017 Oct 25]. Available from: <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/au-quotidien/epilepsie-et-grossesse/epilepsie-et-contraception.html>
144. Öhman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: New insights through analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure*. 2008 Mar 1;17(2):199-202.
145. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Feb;61(2):191-9.
146. Résumé des Caractéristiques du Produit Lamictal [Internet]. 2007 [cited 2017 Dec 13]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0116102.htm>
147. Davis AR, Saadatmand HJ, Pack A. Women with epilepsy initiating a progestin IUD: A prospective pilot study of safety and acceptability. *Epilepsia*. 2016 Nov 1;57(11):1843-8.
148. Reimers A. Hormone replacement therapy with estrogens may reduce lamotrigine serum concentrations: A matched case-control study. *Epilepsia*. 2017;58(1):e6-9.
149. Herzog AG, Blum AS, Farina EL, Maestri XE, Newman J, Garcia E, et al. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology*. 2009 Mar 10;72(10):911-4.
150. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology*. 2003 Aug 26;61(4):570-1.
151. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia*. 2005 Sep;46(9):1414-7.
152. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2017 Nov 29]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213268.htm>
153. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA, Davis AR. Contraceptive practices of women with epilepsy: Findings of the epilepsy birth control registry. *Epilepsia*. 2016 Apr 1;57(4):630-7.
154. VIMPAT - CT-6048 - vimpat\_-\_ct-6048.pdf [Internet]. [cited 2017 May 8]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/vimpat\\_-\\_ct-6048.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/vimpat_-_ct-6048.pdf)

# ANNEXES

ANNEXE 1 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**BENZODIAZEPINE**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Contre-indication</b>
<b>Diazépam</b> <b>VALIUM®</b> <i>5-20mg/j en 2 ou 3 prises</i>	Etat de mal épileptique, crise d'épilepsie par voie intrarectale	Les benzodiazépines sont anti-convulsivante et myorelaxant  Agoniste a effet allostérique du récepteur GABA-A	Absorption rapide (30-60min)  Durée d'action de 6-12h,  Demie vie de 32-38heures,  Métabolisme hépatique,  Élimination urinaire.	Sensation ébrieuse,  Somnolence,  Difficulté de concentration,  dépendance sur les traitements prolongés  Amnésie antérograde	Insuffisance respiratoire,  Apnée du sommeil,  Myasthénie,  Comportements addictifs
<b>Clobazam</b> <b>URBANYL®</b> <i>5-10mg 3x/j</i>	En association avec le Diazépam dans les épilepsies généralisées, crise clonique, tonique, tonico-cloniques, myoclonique, absence				
<b>Clonazépam</b> <b>RIVOTRIL®</b> <i>0,05-0,1mg/kg/j</i>	Epilepsie sous toutes ses formes (y compris les absences)				

Remarque : attention à la prise d'alcool concomitante aux benzodiazépines pouvant augmenter l'effet de sédation. Les benzodiazépines sont aussi utilisées dans les traitements de la crise en urgence par voie intrarectale ou par voie injectable

ANNEXE 2 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**BARBITURIQUE**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Contre-indication</b>
<p><b>Phénobarbital</b> <b>GARDENAL®</b>  <i>2-3mg/kg/j</i></p>	<p>Épilepsie généralisées (crise clonique et tonico-clonique) et épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire</p>	<p>Agoniste du des récepteurs allostériques du complexe GABAergique</p>	<p>Absorption digestive lente, Métabolisation hépatique, Élimination urinaire,  Demi vie 84 à 160h</p>	<p>Somnolence, confusion.  Ostéomalacie, maladie de Dupuytren</p>	<p>Insuffisance respiratoire sévère,  Intolérance au gluten</p>

Remarque : le phénobarbital est un inducteur enzymatique. Il est donc déconseillé de l'associer avec plusieurs autres traitements tel que les contraceptifs oraux, les rétinoïdes, l'alcool, et certains antiviraux. Les effets indésirables tels que l'ostéomalacie et la maladie de Dupuytren sont très rares mais nécessitent impérativement l'arrêt du traitement.

ANNEXE 3 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**HYDANTOINE**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Contre-indication</b>
<p><b>Phénytoïne</b></p> <p><b>DI-HYDAN®</b></p> <p><i>2-6mg/kg/j</i></p>	<p>AE utilisable dans les crises tonico-cloniques généralisées et partielles</p>	<p>Bloqueur des canaux sodiques et calciques</p>	<p>Absorption digestive rapide,</p> <p>Fixation aux protéines plasmatiques forte (90%),</p> <p>Demi vie de 10-48h,</p> <p>Métabolisme hépatique,</p> <p>Élimination urinaire avec cycle entéro-hépatique.</p> <p>Cinétique non linéaire</p>	<p>Digestifs</p> <p>Somnolence,</p> <p>Confusion,</p> <p>Trouble hématologique, hépatique cholestatique (arrêt immédiat)</p>	<p>Absences,</p> <p>Crises myocloniques</p> <p><u>IM CI</u> : Millepertuis</p>

Remarque : l'hydantoïne reste de maniement compliqué. Il est surtout utilisé dans les états de grand mal épileptique. C'est un AE inducteur enzymatique

ANNEXE 4 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**DERIVES CARBOXAMIDES**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Contre-indication</b>
<p><b>Carbamazépine</b></p> <p><b>TEGRETOL</b></p> <p><i>10-15mg/kg/j</i></p>	<p>Chez l'adulte et l'enfant en monothérapie ou en association dans les épilepsies partielles et les crises tonico-cloniques. C'est le traitement de première intention des épilepsies partielles</p>	<p>Blocage des canaux sodiques (qui participent au potentiel d'action de la cellule) : effet inhibiteur sur la synapse excitatrice, stabilisation des membranes neuronales</p>	<p>Absorption digestive lente,</p> <p>Demi-vie :8-24h,</p> <p>Métabolisme hépatique via le CYP 3A4,</p> <p>Élimination urinaire</p>	<p>Neurologique (sommolence, vertige, ataxie céphalée...),</p> <p>Prise de poids,</p> <p>Vomissements,</p> <p>Effet cholinergique,</p> <p>Hyponatrémie</p> <p><u>EI rare mais imposant l'arrêt du traitement :</u></p> <p>Neutropénie,</p> <p>Thrombopénie,</p> <p>Agranulocytose,</p> <p>Éruption cutanée (y compris syndrome de Lyell)</p>	<p>Bloc auriculo-ventriculaire,</p> <p>Antécédent d'hypoplasie médullaire,</p> <p>Absences</p> <p><u>IM CI</u> : IMAO non sélectifs</p>

Remarque : augmentation des posologies à faire très progressivement tous les trois à sept jours car ce médicament est auto-inducteur de son métabolisme. En effet la carbamazépine a un pouvoir inducteur enzymatique.



ANNEXE 4 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**DERIVES CARBOXAMIDES**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>		<b>Contre-indication</b>
<p><b>Oxcarbazépine</b> <b>TRILEPTAL®</b> <i>600-2400mg/j</i></p>	<p>Chez les personnes âgées de plus de 6ans, dans l'épilepsie partielle en monothérapie ou en association</p>	<p>Blocage des canaux sodiques (qui participent au potentiel d'action de la cellule) : effet inhibiteur sur la synapse excitatrice, stabilisation des membranes neuronales</p>	<p>Absorption digestive complète,  Métabolisme hépatique</p>	<p>Céphalée,  Somnolence,  Vertige,  Fatigue  Asthénie,</p>	<p>Nausées,  Vomissements,  Diplopie,  Ataxie</p>	<p><u>IM CI</u> : IMAO non sélectifs</p>

Remarque : l'oxcarbazépine est inducteur enzymatique. Il est chimiquement proche de la carbamazépine

ANNEXE 5 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**AUTRES ANTIEPILEPTIQUES**

	Indication	Mécanisme d'action	Pharmacocinétique	Effet indésirable	Contre-indication
<p><b>Acide valproïque</b>   <b>ou</b>  <b>Valproate de sodium</b>   <b>DEPAKINE®</b>                       20-30mg/kg/j</p>	<p>Monothérapie                      ou en                      association                      dans les                      épilepsies                      généralisées ou                      partielle</p>	<p>Agoniste des                      récepteurs GABA-A                       Inhibition des                      canaux ioniques                      sodique et calcique</p>	<p>Absorption intestinale                      complète,                       Fixation protéique                      80%,                       Demi vie : 8-20h,                       Métabolisme hépatique</p>	<p>Hépatotoxique,                       Anémie,                       Thrombopénie,                       Prise de poids,                       Tremblement,                       Vomissements,                       Chute des cheveux,                       Troubles digestifs en                      début de traitement</p>	<p>Hépatite (médicamenteuse,                      chronique ou aigue),                       Grossesse,                       Déficit enzymatique cycle                      de l'urée   <u>IM CI</u> : méfloquine,                      millepertuis</p>

Remarque : l'acide valproïque est un inhibiteur enzymatique

ANNEXE 5 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**AUTRES ANTIEPILEPTIQUES**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Contre-indication</b>
<p><b>Lamotrigine</b></p> <p><b>LAMICTAL®</b></p> <p><i>100-200mg/j en 2 prises</i></p>	<p>Chez les personnes de plus de 13 ans en monothérapie ou en association dans les crises partielles ou généralisées</p>	<p>Blocage des canaux sodiques (qui participent au potentiel d'action de la cellule) : effet inhibiteur sur la synapse excitatrice, stabilisation des membranes neuronales</p>	<p>Absorption digestive complète, fixation protéique : 55%, demi-vie : 25-30h, métabolisme hépatique</p>	<p>Vertiges, ataxie, somnolence fatigue, irritabilité, céphalée digestifs, cutanée (syndrome de Lyell)</p> <p>EI cutanée entraîne l'arrêt immédiat du traitement</p>	<p>Altérations grave des fonctions hépatiques</p>

Remarque : le syndrome de Lyell est une nécrolyse de l'épiderme. Il survient plus fréquemment lorsqu'il est associé au valproate de sodium (car ce dernier est inducteur enzymatique), lorsque la posologie est trop élevée d'emblée ou d'augmentation trop rapide. C'est pourquoi la posologie de lamotrigine commence à 25mg par jour et est augmentée par palier de 25mg toutes les deux semaines lors d'une instauration de traitement. Si la lamotrigine est associée au valproate de sodium la posologie de commencement sera 25mg, un jour sur deux, et l'augmentation se fera toutes les deux semaines par palier de 25 mg jusqu'à arriver à une posologie d'entretien.

ANNEXE 5 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**AUTRES ANTIEPILEPTIQUES**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Contre-indication</b>
<p><b>Gabapentine</b> <b>(NEURONTIN®)</b>  <i>900-3600mg/j en 3 prises</i></p>	<p>Chez les personnes âgées de plus de 6 ans, en monothérapie ou en association dans les épilepsies partielle (souvent complexe) avec ou non une généralisation tonico-clonique secondaire</p>	<p>Inhibition de l'entrée des ions calcium en agissant sur les canaux voltage dépendants</p>	<p>Absorption digestive partielle (51-59%),  Pas de liaison aux protéines plasmatique,  Élimination sous forme inchangée dans les urines,  Demi-vie d'élimination : 5-7h.  Cinétique linéaire</p>	<p>Nausée,  Vomissements,  Somnolence,  Vertiges,  Céphalées</p>	<p>Idées suicidaires</p>

Remarque : si l'arrêt est nécessaire, la diminution des posologies doit être progressive afin d'éviter un syndrome de sevrage. Attention chez les conducteurs et utilisateurs de machines car la gabapentine peut entraîner des somnolences.

ANNEXE 5 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**AUTRES ANTIEPILEPTIQUES**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Contre-indication</b>
<p><b>Topiramate</b> <b>(EPITOMAX®)</b> <i>100-600mg/jour en 2 prises</i></p>	<p>Chez l'enfant de plus de 2 ans et chez l'adulte. En association avec d'autres AE ou seul dans les épilepsies partielles et les crises généralisées tonico cloniques</p> <p><u>Action sur les absences :</u> il y en a une mais il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication.</p>	<p>Le topiramate agit à différents niveaux : il potentialise l'effet gabaergique, bloque les canaux sodiques et inhibe l'action du glutamate (excitateur) sur les neurones post-synaptiques.</p>	<p>Absorption digestive rapide,</p> <p>Liaison faible au protéines plasmatique,</p> <p>Demi-vie d'environ 21heures,</p> <p>Élimination urinaire</p>	<p>Troubles cognitifs,</p> <p>Paresthésie,</p> <p>Céphalée,</p> <p>Asthénie,</p> <p>Vertiges,</p> <p>Anorexie,</p> <p>Trouble comportementaux, oculaires (myopie, fermeture de l'angle)</p>	<p>Galactosémie congénitale</p>

Remarque : le topiramate est un inducteur enzymatique

ANNEXE 5 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**AUTRES ANTIEPILEPTIQUES**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>
<p><b>Lévétiracétam</b> <b>(KEPPRA®)</b> <i>600-3000mg en 2 prises</i></p>	<p>En monothérapie (à partir de 16 ans) ou en association (à partir de 1 mois) dans les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.</p> <p><u>Action sur les absences</u> : Oui mais il n'a pas d'AMM pour les absences</p>	<p>Inhibiteur puissant et sélectif du captage du GABA au niveau neuronal et glial</p>	<p>Absorption digestive rapide et complète,</p> <p>Faible liaison aux protéines plasmatiques,</p> <p>Métabolisation faible,</p> <p>Demi-vie 6-8heures,</p> <p>Élimination urinaire</p>	<p>Asthénie,</p> <p>Sensation vertigineuse,</p> <p>Irritabilité,</p> <p>Anorexie</p>

Remarque : le lévétiracétam a peu d'interaction médicamenteuse et est très bien supporté et toléré

ANNEXE 5 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**AUTRES ANTIÉPILEPTIQUES**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>
<p><b>Vigabatrine</b></p> <p><b>(SABRIL®)</b></p> <p><i>1-3g par jour</i></p>	<p>En monothérapie dans les spasmes infantiles résistants à la corticothérapie, épilepsies rebelles aux autres traitements, épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire</p>	<p>Augmente l'action inhibitrice du gaba en inhibant sélectivement le GABA-transaminase (responsable du catabolisme du GABA)</p>	<p>Absorption digestive rapide et totale,</p> <p>Pas de fixation aux protéines plasmatiques</p> <p>Pas de métabolisation,</p> <p>Élimination par voie urinaire,</p> <p>Demi-vie d'élimination 5-8heures</p>	<p>Toxicité oculaire,</p> <p>Somnolence,</p> <p>Troubles de l'élocution,</p> <p>Céphalées,</p> <p>Tremblements.</p>

Remarque : la vigabatrine est utilisée en dernière intention, car la toxicité oculaire est irréversible. Avant le début du traitement, une exploration ophtalmique est nécessaire, avec un suivi tous les six mois

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Contre-indication</b>
<p><b>Prégabaline</b></p> <p><b>(LYRICA®)</b></p> <p><i>150-600mg/jour</i></p> <p><i>en 2-3 prises</i></p>	<p>Chez l'adulte dans les crises partielles avec ou sans généralisation</p>	<p>Inhibition de l'entrée des ions calcium en agissant sur les canaux voltage dépendants</p>	<p>Absorption digestive rapide,</p> <p>Pas de fixation aux protéines plasmatiques,</p> <p>Faible métabolisation,</p> <p>Élimination principalement urinaire,</p> <p>Demi-vie de 6 heures</p>	<p>Somnolence,</p> <p>Prise de poids,</p> <p>Vision trouble,</p> <p>Insuffisance rénale</p>	<p>Intolérance au galactose,</p> <p>Déficit en lactase,</p> <p>Malabsorption du glucose et du galactose</p>

ANNEXE 5 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**AUTRES ANTIEPILEPTIQUES**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Contre-indication</b>
<p><b>Zonisamide</b> <b>(ZONEGRAN®)</b> <i>300-500mg/jour</i></p>	<p>Dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les personnes de plus de 6 ans</p> <p><u>Action sur les absences :</u> Oui mais pas d'AMM sur les absences</p>	<p>Blocage des canaux sodiques (qui participent au potentiel d'action de la cellule) : effet inhibiteur sur la synapse excitatrice, stabilisation des membranes neuronales</p>	<p>Absorption digestive complète en 2-5 heures,</p> <p>Faible liaison aux protéines plasmatiques mais liaison au globules rouges,</p> <p>Métabolisation par le CYP 3-A4,</p> <p>Élimination par les urines,</p> <p>Demi-vie de 60 heures</p>	<p>Anorexie, Fatigue, Diminution de l'appétit, Vertiges, Éruptions cutanées</p>	<p>Hypersensibilité aux sulfamides</p>

Remarque : la posologie est augmentée et arrêtée progressivement par paliers de 100mg toutes les semaines.



ANNEXE 5 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**AUTRES ANTIEPILEPTIQUES**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Contre-indication</b>
<p><b>Lacosamide</b> <b>(VIMPAT®)</b> <i>100-200mg 2 fois par jour</i></p>	<p>Traitement des crises partielles avec ou sans généralisation chez les patients de plus de 16 ans</p>	<p>Inactive les canaux sodique voltage dépendant et exerçant une action anticomitiale</p>	<p>Absorption complète, Faible liaison aux protéine plasmatique, Élimination urinaire</p>	<p>Céphalée, Vertiges, Somnolence, Augmentation de l'espace PR</p>	<p>Bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré <u>Interaction médicamenteuse contre indiqué</u> : attention à l'association avec des médicaments connus pour allonger l'espace PR : carbamazépine, lamotrigine, prégabaline, et antiarythmiques de classe I</p>

ANNEXE 5 : Tableaux des caractéristiques pharmacologiques des traitements AEs

**AUTRES ANTIÉPILEPTIQUES**

	<b>Indication</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Contre-indication</b>
<p><b>Ethosuximide</b> <b>ZARONTIN®)</b> 20mg/kg/jour</p>	<p>Traitement des épilepsie généralisées, absences, crises myocloniques et atoniques en monothérapie ou en association à un autre anticonvulsivant chez l'enfant de plus de trois ans</p> <p><u>Action sur les absences :</u> Oui</p>	<p>Agit directement sur les récepteurs post synaptiques gabaergiques en mimant ainsi l'action du GABA</p>	<p>Absorption digestive correcte,</p> <p>Métabolisme hépatique par le CYP 3A4,</p> <p>Demi-vie de 30 heures chez l'enfant et 60 heures chez l'adulte</p>	<p>Anorexie,</p> <p>Nausées,</p> <p>Vomissements,</p> <p>Diarrhée,</p> <p>Somnolence,</p> <p>Céphalées,</p> <p>Exacerbation des crises de grand mal,</p> <p>Réactions cutanées</p>	<p>Hypersensibilité aux succinimides, enfant de moins de trois ans</p> <p><u>Interaction médicamenteuse contre indiqué :</u> millepertuis</p>

Remarque : si les absences sont associées à des crises de grand mal épileptique, il est conseillé d'associer l'éthosuximide avec un autre AE. Il est actif uniquement sur les absences

## ANNEXE 6 : Formulaire d'accord de soins pour les patientes épileptiques sous valproate de sodium et dérivés

### FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES EPILEPTIQUES PAR LES SPECIALITES DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE ET GENERIQUES A BASE DE VALPROATE DE SODIUM

Version 2 – juillet 2017

Document à remplir et à signer

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

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

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

#### Informations sur la patiente

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

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

**A**

#### CONFIRMATION PAR LE MEDECIN SPECIALISTE PRESCRIPTEUR

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

Tout spécialiste :

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

- Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.
- La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.
- La nécessité d'utiliser une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer).
- La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an), et impérativement si la patiente envisage une grossesse.
- La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information et de la carte patiente à la patiente elle-même/son représentant légal\*.

Nom du prescripteur : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Signature et tampon : \_\_\_\_\_

**B**

#### POUR LA PATIENTE/SOON REPRESENTANT LEGAL :

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

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

Nom de la patiente/représentant légal\* : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Signature : \_\_\_\_\_

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

**Une copie doit être transmise au médecin traitant.**

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

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

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

ANNEXE 7: Les différents types de lubrifiants (107)

Type de lubrifiant	Exemples	Caractéristique
Aqueux	Durex Play sensitive Manix Skin Natural Feel Lubrifiants indiqués dans la sécheresse vaginale (Monasens, Sensilub, Bartoline...)	Compatible avec les préservatifs féminins et masculins  Sèche plus rapidement que les lubrifiants à base de silicone
A base de silicone	Manix skin Maximum Performance Durex gel lubrifiant Real Feeling	Compatibles avec les préservatifs féminins et masculins  Lubrification plus longue que les lubrifiants aqueux
Huileux	Vaseline, huile minérale	Compatible avec les préservatifs féminins  Non compatible avec les préservatifs masculins en latex : l'huile dégrade le latex et le rend poreux et favorise la rupture  Lubrification plus longue que les lubrifiants aqueux

ANNEXE 8 : Contraceptifs oraux commercialisés en France au 01 Janvier 2015 d'après l'ANSM (112)

Oestro-progestatifs

Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phase	Dosage	Spécialité	Posologie
2 <sup>ème</sup>	Lévonorgestrel	Monophasique	Lévonorgestrel 150 µg, EE 30µg	Minidril $\acute{R}$ Ludéal - Lovapharm - et génériques	21 cp (+7j d'arrêt)
				Optidril	21 cp actifs + 7 placebo
		Lévonorgestrel 100 µg, EE 20µg	Leeloo $\acute{R}$ Lovavulo $\acute{R}$ et génériques	21 cp (+7j d'arrêt)	
			Optilova	21 cp actifs + 7 placebo	
		Biphasique	Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg	Adépal - Pacilia	21 cp (7+14) + 7 j d'arrêt
	Triphasique	Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Trinordiol $\acute{R}$ Amarance $\acute{R}$ Daily - Evanecia	21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt	
	Norgestrel	Monophasique	Norgestrel 500 µg, EE 50 µg	Stédiril	21 cp (+ 7 j d'arrêt)

3 <sup>ème</sup>	Désogestrel	Monophasique	Désogestrel 150 µg, EE 20 µg	Mercilon - Désobel 150/20 R et génériques	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Désogestrel 150 µg, EE 30 µg	Varnoline - Désobel 150/30 R et génériques	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Varnoline continu	21 cp actifs + 7 placebo
	Gestodène	Monophasique	Gestodène 60 µg, EE 15 µg	Mélodia R Minesse R Optinesse R et génériques	24 cp actifs + 4 placebo
			Gestodène 75 µg, EE 20 µg	Harmonet - Méliane - Carlin 75/20 R et génériques	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Gestodène 75 µg, EE 30 µg	Minulet R Carlin 75/30 et générique	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Tri-Minulet - Perléane	21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt
	Norgestimate	Monophasique	Norgestimate 250 µg, EE 35 µg	Effiprev	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Norgestimate 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg	Triafemi	21 cp (7+7+7) + 7 j d'arrêt
	Autres (parfois appelées 4 <sup>ème</sup> génération)	Chlormadinone	Monophasique	Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg	Bélara
Drospirénone		Monophasique	Drospirénone 3 mg, EE 30 µg	Jasmine R Convuline - Drospibel 3 mg / 30 µg et	21 cp (+ 7 j d'arrêt)

				génériques	
			Drospirénone 3 mg, EE 20 µg	Jasminelle R Bélanette - Drospibel 3 mg / 20 µg et génériques	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Jasminelle continu et génériques		21 cp actifs + 7 placebo	
		Yaz R Rimendia et générique		24 cp actifs + 4 placebo	
	Diénogest	Multiphasique	Diénogest 5 paliers en mg : 0, 2, 3, 0 puis 0 Valérate d'estradiol 5 paliers en mg : 3, 2, 2, 1 puis 0.	Qlaira	26 cp actifs (2+5+17+2) et 2 placebo
	Nomesgestrol	Monophasique	Nomégestrol acétate 2,5 mg, estradiol 1,5 mg	Zoely	24 cp actifs + 4 placebo

### Progestatifs

Génération du progestatif	Dénomination commune internationale	Dosage	Spécialité	Posologie
2 <sup>ème</sup>	Lévonorgestrel	Lévonorgestrel 30 µg	Microval	28 cp
3 <sup>ème</sup>	Désogestrel	Désogestrel 75 µg	Cérazette R Clareal - Desopop - Antigone R Diamilla R Optimizette et générique	28cp

ANNEXE 9 : L'efficacité des méthodes de contraceptions selon l'OMS en 2011

Méthode de planification familiale	Taux de grossesse de la première année		Taux de grossesses sur 12 mois
	Utilisation correcte et régulière	Telle qu'utilisée couramment	Telle qu'utilisée couramment
Implant	0.05	0.05	
Vasectomie	0.1	0.15	
DIU lévonorgestrel	0.2	0.2	
Stérilisation féminine	0.5	0.5	
DIU au cuivre	0.6	0.8	2
MAMA pendant 6 mois	0.9	2	
Injectables mensuels	0.05	3	
Injectable progestatifs	0.3	3	2
Contraceptifs oraux combinés	0.3	8	7
Pilules progestatives	0.3	8	
Anneau vaginal combiné	0.3	8	
Préservatifs masculin	2	15	10
Méthode d'ovulation	3		
Méthode des deux jours	4		
Méthode des jours fixes	5		
Diaphragme avec spermicides	6	16	
Préservatifs féminins	5	21	
Autres méthodes de connaissance de la fécondité		25	24
Retrait	4	27	21
Spermicides	18	29	
Capots cervicales	26	32	
Pas de méthode	85	85	85

0-0.9	1-9	10-25	26-32
Très efficace	Efficace	Modérément efficace	Moins efficace



# EPILEPSIE

## Qu'est-ce que l'épilepsie

L'épilepsie est une pathologie neurologique qui se manifeste sous forme de crises convulsives. La crise est partielle lorsqu'elle ne touche qu'une zone du cortex, elle est générale lorsqu'elle s'étend à la totalité de celui-ci. Les crises convulsives peuvent conduire à une perte de connaissance.

## Les facteurs favorisant les crises

- Fatigue, stress
- Alcool ;
- Médicaments diminuant le seuil épiléptogène (antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, IMAO, lithium ; opioïdes, anticholinestérasiques, sétrons, quinolones, lactamines, anesthésiques locaux, produits de contrastes)
- Stimuli visuels dans le cadre de l'épilepsie photosensibilisante

## Prise en charge d'une épilepsie avec perte de connaissance\*

### Libérer un espace et prévenir le risque de chute en accompagnant la personne

- Ne pas mettre d'objet dans la bouche

### Durant la phase post critique :

- Mettre la personne en position latérale de sécurité (PLS)
- Noter la durée de la crise ainsi que son déroulement

### Prévenir le SAMU si la crise est anormalement longue (perte de connaissance > à 30 mn)

*\*cette démarche est à connaître par le patient et surtout par son entourage (familial, scolaire, professionnel)*

## Conseil :

- La personne épileptique peut être orientée vers des associations de patients : Épilepsie France, Fondation Épilepsie.
- Avoir une hygiène de vie irréprochable (sommeil correct, éviter la prise d'alcool)
- Conseil spécifique pour la femme épileptique : anticiper et préparer sa grossesse avec un professionnel de santé et utiliser une contraception efficace et sans interaction avec son traitement.

# EPILEPSIE

## PREPARER SA GROSSESSE

### Pourquoi les femmes épileptiques doivent préparer leur grossesse ?

- Fréquence des malformations foetales est 2-3 fois supérieure à la population générale ;
- Tous les antiépileptiques sont tératogènes à divers degrés, mais une crise peut provoquer des risques plus graves pour la mère et pour le fœtus.

### Conseils de délivrance :

- Rassurer la patiente quant aux risques de malformations. Une bonne prise en charge permet de les diminuer considérablement :
  - 92-96% des grossesses chez les femmes épileptiques se déroulent sans complication ;
  - Les crises partielles et absences n'ont pas d'incidence sur le fœtus ;
- La patiente **ne doit jamais arrêter son traitement antiépileptique** sans l'avis de son neurologue même en cas de grossesses non désirée.

### Conseils de préparation de la grossesse:

- Prendre rendez-vous chez son neurologue le plus tôt possible afin qu'il révise le traitement antiépileptique ;
- Mettre en place une supplémentation en acide folique.

### Traitement antiépileptique durant la grossesse

#### Monothérapie

La polythérapie peut tripler le taux de malformations.

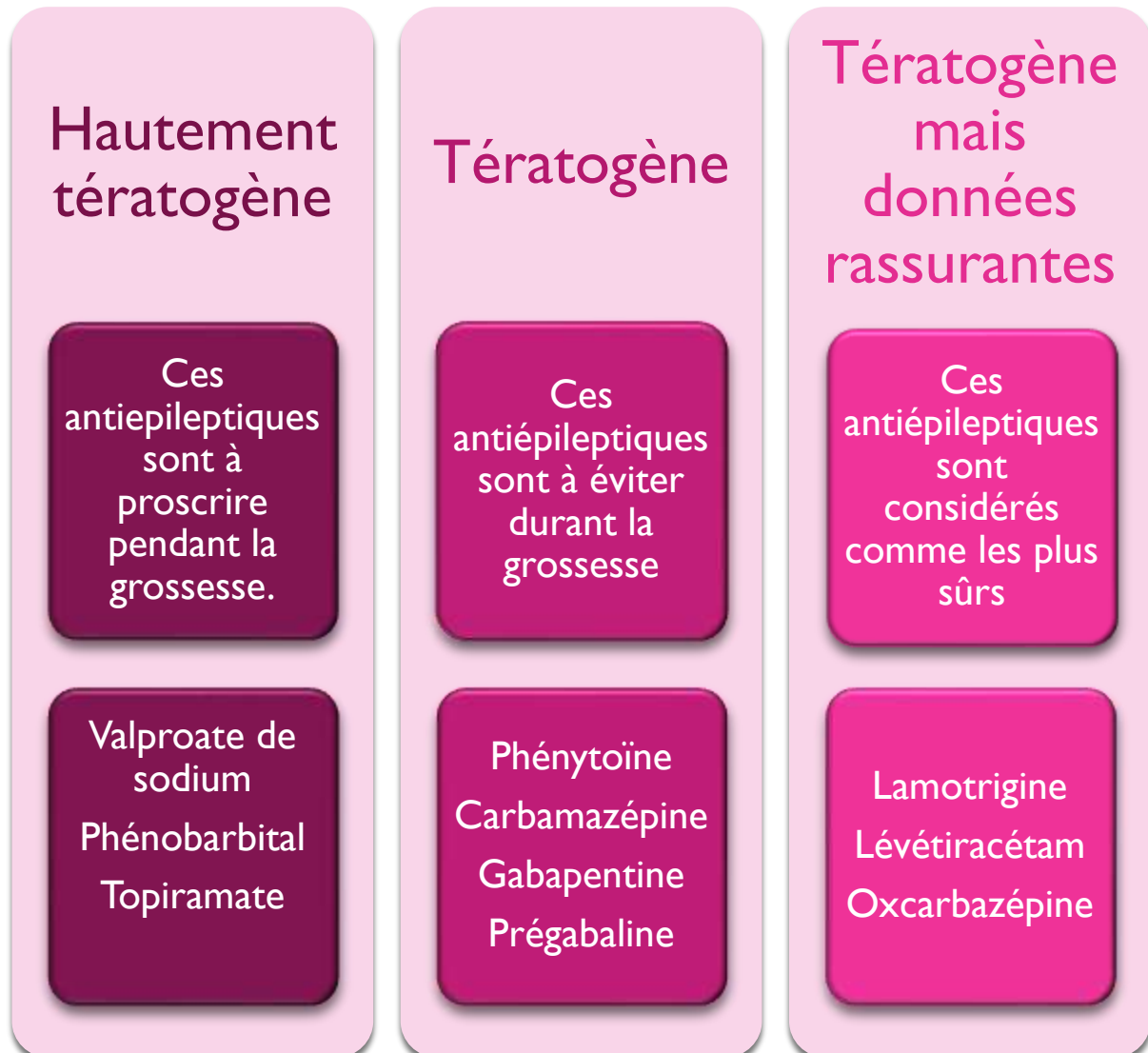
#### Dosage et posologie 2

Diminuer à la dose la plus faible efficace

#### Choix de l'antiépileptique

Choisir un antiépileptique avec un faible risque tératogène.

## Térogénicité des antiépileptiques



**À noter :** Concernant les antiépileptiques non cités dans cette fiche, un manque considérable de données ne permet pas de conclure sur leur utilisation durant la grossesse. Il faut donc, dans la mesure du possible, les éviter durant la gestation.

## ANTIÉPILEPTIQUES ET CONTRACEPTION

### Contraception

Les méthodes de contraception empêchent la procréation. Pour être efficace, elles doivent engendrer moins d'une grossesse sur 100 femmes.

	Taux de grossesse durant la première année en utilisation correcte et efficace selon l'OMS :
Implant, vasectomie, DIU au lévonorgestrel, stérilisation féminine DIU au cuivre, Méthode MAMA durant 6 mois, injectables progestatifs, contraceptifs oraux combinés, pilule progestative, anneau vaginal combiné,	<1%
Préservatifs masculins	2%
Autres méthodes	>3

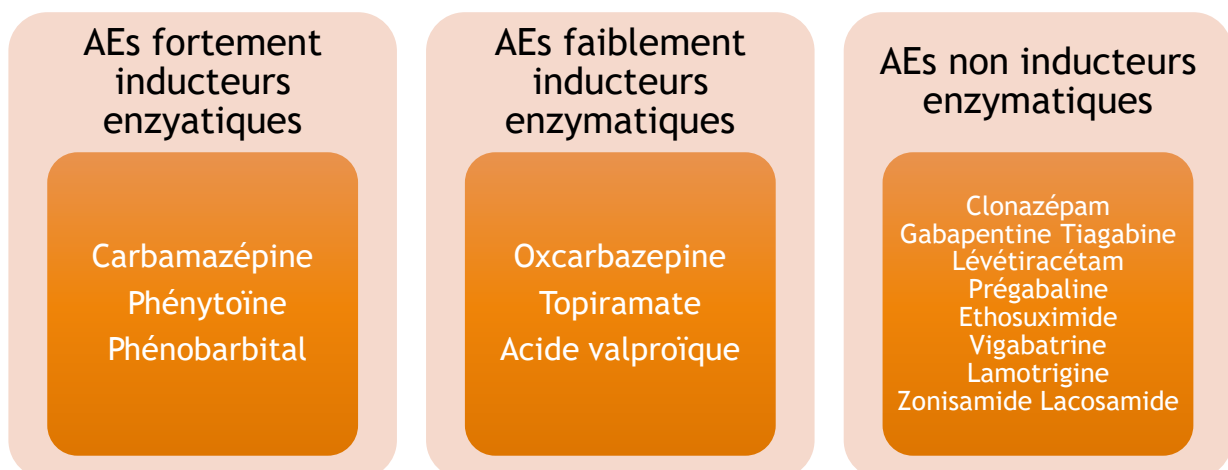
### Interactions entre contraception et antiépileptique (AE)

Deux types d'interaction existent entre les contraceptifs et les AEs

-> Interaction entre les contraceptions hormonales et les AEs inducteurs enzymatiques : diminution des taux d'hormones sanguines.

-> Interaction en les contraceptions hormonales et la lamotrigine : diminution des taux de lamotrigine.

### AEs inducteurs enzymatiques



## Interaction entre les contraceptions et les AEs inducteurs enzymatiques

### Efficacité modifiée par la prise d'AEs inducteurs enzymatiques

- Contraceptions oestroprogestatives (patch, anneau, orale), implant à l'étonogestrel, micro progestatifs
- *Macro progestatifs*: : donnée de littérature insuffisante
- *Contraception d'urgence hormonale* : prescription de posologie supérieure à la posologie habituelle

### Efficacité non modifiée par la prise d'AEs inducteurs enzymatiques

- Progestatifs injectables
- DIU au lévonorgestrel (action locale)
- Méthodes barrières
- DIU au cuivre (contraception quotidienne ou d'urgence)

## Interaction entre la lamotrigine et les contraceptions hormonales :

- La lamotrigine est l'antiépileptique le plus utilisées chez la femme en âge de procréer mais il existe des interactions :

→ Les estrogènes diminuent les concentrations plasmatiques de la lamotrigine par induction de la glucuronidation (voie de métabolisation de la lamotrigine) !

Précautions particulières :

- Instauration d'une contraception hormonale chez les femmes sous lamotrigine : mesure des concentrations sériques et augmentation de la lamotrigine par palier de 50-100mg/jour toutes les semaines ;
- Prudence avec les contraceptions nécessitant une semaine d'arrêt !
- En cas d'arrêt d'une contraception hormonale chez les patientes sous lamotrigine, diminution progressive des posologies.

→ La lamotrigine diminue les concentrations de lévonorgestrel.

## Choix de la contraception chez les femmes épileptiques :

- Chez les femmes épileptiques il est conseillé d'utiliser un DIU (au cuivre ou au lévonorgestrel). C'est une contraception considérée comme hautement efficace et elle n'a aucune interaction avec les antiépileptiques.

- Les méthodes hormonales malgré leur haute efficacité ont de nombreuses interactions avec les antiépileptiques inducteurs enzymatiques et la lamotrigine. Néanmoins elles peuvent être utilisées chez les femmes épileptiques sous certaines conditions (augmentation des doses chez les femmes sous antiépileptique faiblement inducteurs, et sous lamotrigine).

- Les autres méthodes ne sont pas suffisamment efficaces pour les femmes épileptiques (nécessité de préparer sa grossesse plusieurs mois à l'avance afin d'optimiser le traitement)

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 29 juin 2018

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Justine SERRANELLI</p> <p><u>Sujet</u> : LA PRISE EN CHARGE D'UNE FEMME EPILEPTIQUE EN AGE DE PROCREER : LES DIFFICULTES RENCONTREES LORS DE LA CONTRACEPTION ET DE LA PREPARATION D'UNE GROSSESSE</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. François DUPUIS, Maître de Conférences      Directeur : M. Luc FERRARI, Professeur des universités      Juges : Mme Isabelle BERTRAND, Maître de Conférences      Mme Stéphanie SCLAPARI, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 14/05/18</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. François DUPUIS      M. Luc FERRARI</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 18.05.2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><b>Francine PAULUS</b></p> 	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><b>Pierre MUTZENHARDT</b></p>  <p align="right">N° d'enregistrement : 10340</p>

**N° d'identification :**

**TITRE**

LA PRISE EN CHARGE D'UNE FEMME EPILEPTIQUE EN AGE DE PROCREER :  
LES DIFFICULTES RENCONTREES LORS DE LA CONTRACEPTION ET DE LA  
PREPARATION D'UNE GROSSESSE

**Thèse soutenue le**

**Par Justine SERRANELLI**

**RESUME**

L'épilepsie est la maladie neurologique la plus fréquente. En France, elle touche 500 000 personnes dont environ 100 000 femmes en âge de procréer. Parmi elles, chaque année, environ 6000 patientes sont concernées par une grossesse. L'épilepsie se manifeste sous forme de crises convulsives. Il en existe différents types et de nombreux traitements sont disponibles pour les traiter. L'épilepsie chez la femme en âge de procréer soulève de nombreux questionnements. Notamment la préparation de la grossesse, primordiale pour un bon déroulement de gestation chez les femmes épileptiques. Par ailleurs, afin d'éviter toute grossesse non désirée, une femme épileptique doit utiliser une contraception efficace. À cette fin, différents professionnels de santé interviennent dans la prise en charge de la femme épileptique en âge de procréer : les neurologues, les gynécologues, les médecins traitants mais aussi les pharmaciens. Ces derniers sécurisent la délivrance des médicaments adaptés en fonction des différents risques interactionnels, grâce à leurs connaissances en pharmacologie. Trois fiches conseils ont été réalisées afin de faciliter la prise en charge officinale des patientes épileptiques.

**MOTS CLES :** EPILEPSIE, CONTRACEPTION, GROSSESSE, FEMME, DEPAKINE, ANTI EPILEPTIQUES, FICHE CONSEIL, TERATOGENICITE

<b>Directeur de thèse</b>	<b>Intitulé du laboratoire</b>	<b>Nature</b>
<b><u>Mr FERRARI Luc</u></b>	LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE Faculté de pharmacie de Nancy	<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/> <b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Thème</b> <input checked="" type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
⑥ – Pratique professionnelle