UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE: 2017 THÈSE 2017 TOU3 2031

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Marina PEREZ

ÉPILEPSIE ET GROSSESSE : CONCEPTION D'UN OUTIL D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

Le 30 juin 2017

Directeur de thèse : Monsieur Noël Amouroux

JURY

Président : Monsieur Daniel Cussac

1^{er} assesseur : Monsieur Noël Amouroux

2ème assesseur : Madame Marie Denuelle

3^{ème} assesseur : Madame Béatrice Guyard-Boileau



PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 17 février 2017

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.

M. BERNADOU J

Chimie Thérapeutique

M. CAMPISTRON G.

Physiologie

Immunologie

M. CHAVANT L.

Mycologie

Mme FOURASTÉ I. M. MOULIS C.

Pharmacognosie

Pharmacognosie

M. ROUGE P. M. SIÉ P.

Biologie Cellulaire Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Universitaires

M. CHATELUT E. Pharmacologie M. FAVRE G. Biochimie M. HOUIN G. Pharmacologie M. PARINI A. Physiologie M. PASQUIER C. (Doyen) Bactériologie - Virologie Mme ROQUES C. Bactériologie - Virologie Mme ROUSSIN A. Pharmacologie Mme SALLERIN B. Pharmacie Clinique M. VALENTIN A. Parasitologie

Mme AYYOUB M. Immunologie Mme BARRE A. Biologie Mme BAZIARD G. Chimie pharmaceutique Mme BENDERBOUS S. Mathématiques - Biostat. Mme BERNARDES-GÉNISSON V. Chimie thérapeutique Mme COUDERC B. Biochimie M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) Physiologie Mme DOISNEAU-SIXOU S. Biochimie M. FABRE N. Pharmacognosie M. GAIRIN J-E. Pharmacologie Mme GIROD-FULLANA S. Pharmacie Galénique Mme MULLER-STAUMONT C. Toxicologie - Sémiologie Mme NEPVEU F. Chimie analytique M. SALLES B. Toxicologie M. SÉGUI B. Biologie Cellulaire M. SOUCHARD J-P. Chimie analytique Mme TABOULET F. Droit Pharmaceutique M. VERHAEGHE P. Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.

Mme DE MAS MANSAT V. (*)

Mme GANDIA-MAILLY P. (*)

Mme JUILLARD-CONDAT B.

M. PUISSET F.

Mme ROUZAUD-LABORDE C.

Mme SÉRONIE-VIVIEN S.

Mme THOMAS F. (*)

Pharmacie Clinique Hématologie Pharmacologie Droit Pharmaceutique Pharmacie Clinique Pharmacie Clinique Biochimie Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*) Mme AUTHIER H. M. BERGÉ M. (*) Mme BON C. M. BOUAJILA J. (*) Mme BOUTET E. (*) M. BROUILLET F. Mme CABOU C. Mme CAZALBOU S. (*) Mme CHAPUY-REGAUD S. Mme COLACIOS-VIATGE C. Mme COSTE A. (*) M. DELCOURT N. Mme DERAEVE C Mme ÉCHINARD-DOUIN V. Mme EL GARAH F. Mme EL HAGE S. Mme FALLONE F. Mme FERNANDEZ-VIDAL A. Mme HALOVA-LAJOIE B. Mme JOUANJUS E. Mme LAJOIE-MAZENC I Mme LEFEVRE L. Mme LE LAMER A-C. M. LEMARIE A. M. MARTI G. Mme MIREY G. (*) Mme MONFERRAN S. M. OLICHON A. PEM. PERE D. Mme PORTHE G. Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*) M. SAINTE-MARIE Y. M. STIGLIANI J-L. M. SUDOR J. (1)

Chimie Thérapeutique Parasitologie Bactériologie - Virologie Biophysique Chimie analytique Toxicologie - Sémiologie Pharmacie Galénique Physiologie Pharmacie Galénique Bactériologie - Virologie Immunologie Parasitologie Biochimie Chimie Therapeutique Physiologie Chimie Pharmaceutique Chimie Pharmaceutique Toxicologie Toxicologie Chimie Pharmaceutique Pharmacologie **Biochimie** Physiologie Pharmacognosie Biochimie Pharmacognosie Toxicologie Biochimie Biochimie Pharmacognosie Immunologie Chimie Analytique Physiologie Chimie Pharmaceutique Chimie Analytique Hématologie Pharmacie Galénique Pharmacognosie

Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Mme TERRISSE A-D.

Mme TOURRETTE A.

Mme VANSTEELANDT M.

Mme WHITE-KONING M. (*)

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.

Mme FONTAN C.

Mme KELLER L.

Mme PALUDETTO M.N.

M. PÉRES M.

Mme ROUCH L.

Physiologie Biophysique Biochimie Chimie thérapeutique Immunologie

Pharmacie Clinique

REMERCIEMENTS

À Monsieur Daniel Cussac,

Professeur à la faculté de pharmacie de Toulouse

De m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie sincèrement pour l'interêt que vous avez porté à ce projet.

À Monsieur Noël Amouroux.

Pharmacien d'officine

Pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de cette thèse, votre disponibilté et vos encouragements. Je vous suis sincèrement reconnaissante pour tout ce que vous m'avez transmis, vous et votre femme Françoise. Vous m'avez donné l'envie d'exercer en officine.

À Madame Marie Denuelle,

Neurologue à l'Hôpital Pierre Paul Riquet, CHU de Toulouse

Pour avoir accepté le projet avec enthousiasme. Je suis honorée par la confiance que vous m'avez accordée. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre implication.

À Madame Guyard-Boileau,

Gynécologue-obstétricien à l'Hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse

Sans vous cette thèse n'aurait pas autant d'intérêt. Je vous remercie sincèrement d'être à l'origine du projet et vous suis reconnaissante d'avoir accepté de juger mon travail.

À mes parents.

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi, pour votre soutien sans faille et votre affection.

Maman, merci de me dorloter.

Papa, je te suis reconnaissante de m'avoir toujours poussée à donner le meilleur de moi même et merci pour l'aide à la mise en page.

À mon frère adoré David,

Aux autres membres de ma famille,

Mamie et papi de Salies pour vos bons petits plats et vos encouragements,

Mes tantes Juani et Marie-Jo, pour votre bienveillance et à mes oncles Pierre et José.

Mes cousines Cécile, Noélia et Tess pour tous les bons moments que l'on partage, À Johan,

À Andrea, merci pour ton aide, j'espère te revoir bientôt.

À mes amis,

Aurélie, Clothilde, France, Julie, Leslie, Marie, mes groseilles pour tous les moments inoubliables que l'on a passés ensemble et ceux à venir,

Marie et Fanny, mes copines du premier jour,

Guillaume, mon binôme préféré,

Delphine, Nathalie et Julie que je vois trop peu souvent,

Benjamin, Mathieu, Nicolas, les 2B3 pour les moments de rire,

Claire et Émilie, en souvenir de ces trois mois en Argentine riches en émotions,

À mes amis Argentins Rocio, Marisol, Carlos et les autres que j'espère revoir cette année.

À Steeve,

À Dominique,

C'est un bonheur d'apprendre et de travailler à vos côtés. Merci pour votre bienveillance et votre gentillesse.

À mes collègues, anciens et actuels, qui m'ont aidée à parfaire mes connaissances et avec qui il est agréable de travailler.

À toutes celles et ceux que je n'ai pas cités mais qui occupent une place spéciale dans mon cœur.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODU	UCTION	16
I L'ÉPIL	LEPSIE	17
I.1 Dé	éfinitions	17
I.2 Cla	lassification des crises	18
1.2.1	Crises focales	18
1.2.2	Crises généralisées	20
1.2.3	Classification syndromique	22
1.2.4	État de mal épileptique	23
I.3 Dia	iagnostic de l'épilepsie	24
1.3.1	Examen clinique	24
1.3.2	Électro-encéphalographie	24
1.3.3	Imagerie cérébrale	25
I.4 Éti	tiologies	25
1.4.1	Les épilepsies génétiques	25
1.4.2	Les épilepsies structurelles ou métaboliques	25
1.4.3	Les épilepsies de causes inconnues	26
I.5 Ép	pidémiologie	26
I.6 Ph	hysiopathologie	26
1.6.1	Épileptogénèse primaire	26
1.6.2	Épileptogénèse secondaire	29
I.7 Fa	acteurs favorisant les crises épileptiques	29
I.8 Le	es traitements	30
1.8.1	Mise en place d'un traitement médicamenteux	31
I.8.	3.1.1 Mécanismes d'action	31
1.8.	3.1.2 Initiation du traitement	32
I.8.	3.1.3 Choix du médicament	33
I.8.	3.1.4 Surveillance du traitement	34
I.8.	3.1.5 Arrêt du traitement	35
1.8.2	Autres thérapies	35
I.8.	3.2.1 Chirurgie curative	36
1.8.	3.2.2 Neurostimulation	36

I.8.2.3 Diète cétogène	37
II L'ÉPILEPSIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE	38
II.1 Épidémiologie	38
II.2 Registres de grossesses	38
II.3 Influence de la grossesse sur l'épilepsie	39
II.3.1 Fréquence des crises épileptiques	39
II.3.2 Devenir des médicaments antiépileptiques	40
II.3.2.1 Pharmacocinétique	40
a) Absorption	40
b) Distribution	41
c) Métabolisme	41
d) Excrétion	42
II.3.2.2 Le placenta	42
a) Physiologie	42
b) Transfert placentaire des médicaments	42
c) Circulation fœtale	43
II.3.2.3 Intervalle thérapeutique	44
II.3.2.4 Suivi thérapeutique pharmacologique	45
II.4 Influence de l'épilepsie sur la grossesse	46
II.4.1 Complications obstétricales	46
II.4.2 Impact des crises épileptiques au cours de la grossesse	47
II.4.3 Impact des antiépileptiques sur la descendance	47
II.4.3.1 Des risques différents selon le terme	47
a) Les périodes du développement embryofœtal	47
b) Risque tératogène	48
b) 1 Malformations majeures	48
b) 2 Variabilité du potentiel tératogène	49
b) 2.1 Selon les molécules utilisées	49
b) 2.2 Effet dose-dépendant	52
b) 2.3 Susceptibilité individuelle	53
c) Fœtotoxicité	54
c) 1 Apoptose neuronale	54
c) 2 Déficit neurodéveloppemental	54

	C	2.1	Définitio	n							54
	C	2.2	Troubles	s cogni	tifs						55
	C	2.3	Troubles	s comp	ortem	entaux					56
	C	2.4	Troubles	s mote	urs						57
	d) S	yndro	me de l'a	nticon	vulsiva	ant					57
	e) V	alproa	ate : l'anti	épilept	ique le	e plus térato	ogèn	e et f	œto	toxique	58
	f) La	amotri	gine : l'ar	ntiépile	ptique	de choix pe	enda	nt la	gros	ssesse	59
	g) A	utres	antiépilep	otiques							59
II.	4.3.2	Méc	anismes	de I	a tér	atogénèse	et	de	la	fœtotoxicité	des
ar	ntiépile	eptique	es								60
II.	4.3.3	Sync	drome hé	morrag	gique d	du nouveau	-né				61
II.	4.3.4	Impr	égnation	et sevi	rage						61
11.4.4	4 Tra	ansmis	ssion de l	'épilep	sie						61
II.5 N	/linimi	satio	n des ris	ques							62
II.5.′	1 Co	ntrace	eption								62
II.5.2	2 Co	nsulta	ation pré-d	concep	tionne	elle					63
П.:	5.2.1	Réév	valuation	du tra	iteme	nt antiépilep	otique	э			63
П.:	5.2.2	Supp	olémenta	tion vita	aminic	ие					65
П.:	5.2.3	Cons	seils d'hy	giène d	de vie						65
II.5.3	3 Gro	osses	se non pl	anifiée							66
II.5.4	4 Su	rveilla	nce de la	gross	esse .						66
11.5	5.4.1	Suiv	i neurolo	gique							66
П.:	5.4.2	Suiv	i échogra	phique							66
11.5.5	5 Ac	couch	ement								67
II.5.6	6 Po	st-par	tum								67
II.5.7	7 Alla	aiteme	ent								67
III L'ÉC	DUCA ⁻	TION	THERAP	EUTIQ	UE						69
III.1 [Défini	tion									69
III.2 I	Problé	ématio	ques des	mala	dies c	hroniques.					69
III.3 I	Distin	ction	entre inf	ormati	ion et	éducation					71
III.4 (Cadre	légal									71
III.5 (Object	tifs de	e l'éduca	tion th	erape	eutique					72
	-				-	-					

III.5.2	Savoir faire	72
III.5.3	Savoir être	72
III.6 Ad	cteurs de l'ETP	73
III.6.1	Patients bénéficiaires	73
III.6.2	Intervenants	73
III.6	S.2.1 Professionnels de santé	73
III.6	S.2.2 Autres professionnels	74
III.6	S.2.3 Patients et associations	74
III.6.3	Coordination des professionnels intervenant	74
III.7 Or	rganisation de l'ETP	75
III.7.1	Intégration à la stratégie thérapeutique	75
III.7.2	Planification d'un programme personnalisé	75
III.7	7.2.1 Élaborer un diagnostic éducatif	75
III.7	7.2.2 Définir un programme personnalisé	76
III.7	7.2.3 Planifier et conduire les séances d'ETP	76
a)) Séances individuelles	76
b)) Séances collectives	77
c)	Structuration d'une séance d'éducation thérapeutique	77
d)	l) Techniques et outils pédagogiques	77
III.7	7.2.4 Réaliser une évaluation individuelle	80
III.8 Of	ffres d'ETP	80
III.8.1	Offre d'ETP initiale	80
III.8.2	Offre de suivi régulier ou de renforcement	80
III.8.3	Offre de suivi approfondi ou de reprise	80
IV CONC	CEPTION D'UN OUTIL D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE :	: LE JEU
	EPSIE	
	ontexte de création	
IV.1.1		
Toulo	use	
	1.1.1 Objectifs	
IV.1	1.1.2 Public visé	
	1.1.3 Description du programme	
a)		
,		

b)	Lie	eu dédié	82
c)	Or	ganisation	82
d)	De	éroulement du programme	82
IV.1.	.1.4	Recrutement des patients	84
IV.1.	.1.5	Atelier « Femme et épilepsie »	84
a)	Po	ppulation cible	84
b)	Ol	ojectifs de l'atelier	85
c)	Οι	ıtil utilisé	85
d)	Oı	ganisation et déroulement	86
	d) 1	Avant le développement d'un nouvel outil	86
IV.1.2	Or	gine du projet	86
IV.1.3	Ch	oix de l'outil pédagogique	88
IV.2 Co	nce	ption	88
IV.2.1	Ob	jectifs du jeu	88
IV.2.2	Fo	rmat	89
IV.2.3	Co	ntraintes	89
IV.2.4	Co	ntenu	90
IV.2.	.4.1	Méthode d'élaboration	90
IV.2.		Questions/réponses	
IV.2.5	No	m du jeu	91
IV.3 Fa	bric	ation	91
IV.3.1	Ma	ıtériel	91
IV.3.2	Pla	ateau	91
		rtes	
IV.3.4	Rè	gles du jeugles du jeu	93
		tion de l'outil	
		tion du jeu par les patientes	
		jectifs	
		estionnaire d'évaluation	
		elier du 21/10/16	
		Déroulement	
		Réponses au questionnaire	
IV.5.	.3.3	Analyse	95
IV.5.4	Mc	odifications apportées au jeu	95

IV.5.5 Atel	ier du 10/03/17	95
IV.5.5.1	Déroulement	95
IV.5.5.2	Réponses au questionnaire	96
IV.5.5.3	Analyse des réponses	97
IV.5.5.4	Conclusion de l'utilisation du jeu HAPPYLEPSIE au co	urs de
l'atelier «	Femme et épilepsie »	97
IV.6 Évaluat	ion par les infirmières	98
IV.7 Perspec	ctives	98
CONCLUSION		99
	E	
		

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Potentiel d'action nerveux et transmission synaptique	28
Figure 2 : Taux de MCM (en %) par type de monothérapie, issus de divers registre	es
de grossesses prospectifs	50
Figure 3 : Comparaison des taux de malformations associées à divers	
antiépileptiques utilisés en monothérapie	50
Figure 4 : Taux de MCM à l'âge de 1 an associés diverses monothérapies, en	
fonction de la dose	52
Figure 5 : Critères de qualité essentiels concernant les outils d'éducation	
thérapeutiquethérapeutique	79

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1: Classification des crises epileptiques ; Syndromes electrocliniques et
autres épilepsies groupées par spécificité de diagnostic110
ANNEXE 2 : Dénominations communes internationales et noms commerciaux des
principaux médicaments antiépileptiques111
ANNEXE 3 : Mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques112
ANNEXE 4 : Profil d'efficacité des différentes molécules antiépileptiques113
ANNEXE 5 : Formulaire d'accord de soins - Patientes traitées par valproate114
ANNEXE 6 : Pictogramme de renforcement de l'information sur les risques
d'utilisation du valproate et de ses dérivés115
ANNEXE 7 : Critères de qualité d'un programme d'éducation thérapeutique116
ANNEXE 8 : Intégration de l'éducation thérapeutique à la stratégie thérapeutique
dans le champ de la maladie chronique117
ANNEXE 9 : Questions et propositions de réponse du jeu HAPPYLEPSIE118
ANNEXE 10 : Plateau du jeu HAPPYLEPSIE123
ANNEXE 11 : Exemple de carte en taille réelle - jeu HAPPYLEPSIE124
ANNEXE 12 : Règles du jeu HAPPYLEPSIE125
ANNEXE 13 : Questionnaire d'évaluation du jeu HAPPYLEPSIE127

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAN : Académie Américaine de Neurologie

AE: Antiépileptique(s)

AFP: Alpha fœtoprotéine

AFTN: Anomalie de Fermeture du Tube Neural

ALD: Affection de Longue Durée

AMPA: Alpha amino 3 hydroxy 5 méthylisoazol 4 propionate

APESAC: Association d'aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de

l'Anticonvulsivant

APR: Australian Pregnancy Registry

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CI: Intervalle de Confiance

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CYP: Cytochrome P

Da: Daltons

Dr : Docteur

EEG: Électro-encéphalogramme ou électro-encéphalographie

EME : État de Mal Épileptique

ETP: Éducation thérapeutique du patient

EURAP: European Registry of Antiepileptic drugs and Pregnancy

Ex: Exemple

GABA: Acide Gamma aminobutyrique

GRENAT : Groupe du Registre National de l'Épilepsie

h: heure

HAS: Haute Autorité de Santé

HPST: Hôpital, Patients, Santé et Territoires

INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la santé

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LICE ou ILAE: Ligue Internationale Contre l'Epilepsie ou International League

Against Epilepsy

LFCE : Ligue Française Contre l'Épilepsie

LTG: Lamotrigine

MCM : Malformation Congénitale Majeure

mg: milligrammes

mn: minutes

µm: microgrammes

MTHFR: Méthylène Tétrahydrofolate Réductase

NAAPR: North American Antiepileptic drugs Prengnancy Registry

NMDA: acide N-Méthyl D-Aspartique

OR: Odds Ratio

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PB : Phénobarbital

PHT: Phénytoïne

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SA: Semaines d'Aménorrhée

UGT : Uridine diphosphate GlucuronosylTransferase

VPA: Valproate

INTRODUCTION

L'épilepsie est une pathologie neurologique qui touche près de 500 000 personnes en France. Elle se manifeste, en l'absence de traitement adapté, par la survenue de crises épileptiques pouvant revêtir de nombreuses formes. Du fait des risques auxquels expose la survenue d'une crise et parce que l'épilepsie peut affecter considérablement la qualité de vie des personnes atteintes et de leur entourage, son traitement est indispensable. Il est majoritairement médicamenteux. Il vise au mieux à une disparition totale des crises sinon à une diminution de leur fréquence.

La grossesse représente une période à risque de déséquilibre de l'épilepsie, principalement du fait des modifications physiologiques qui s'opèrent durant cette période. Aussi, l'existence d'une épilepsie maternelle et la prise de médicaments antiépileptiques ont une influence sur le déroulement de la grossesse et le devenir de l'enfant à naître. Les antiépileptiques présentent un potentiel tératogène variable, pouvant entraîner malformations diverses et troubles du développement. Le défi majeur est alors de trouver le traitement antiépileptique qui stabilise au mieux l'épilepsie maternelle tout en étant le moins néfaste possible pour le futur enfant. Il est important d'informer les femmes concernées de la nécessité de planifier une grossesse et de les aider à acquérir des compétences leurs permettant de mener au mieux cette grossesse. C'est dans ce but qu'a été créé l'atelier « Femme et épilepsie » au sein du programme d'éducation thérapeutique « Mieux vivre son épilepsie » du CHU de Toulouse, à l'Hôpital Pierre Paul Riquet. La réalisation de cette thèse a été l'occasion d'imaginer un outil pédagogique destiné à être utilisé au cours de cet atelier.

La première partie de ce travail sera consacrée à la maladie épileptique et ses traitements. Puis nous nous intéresserons plus particulièrement aux divers enjeux d'une grossesse chez la femme épileptique. Ensuite nous parlerons de l'éducation thérapeutique du patient, et pour finir, de la création du jeu HAPPYLEPSIE.

I L'ÉPILEPSIE

I.1 Définitions

Les définitions et classifications utilisées et admises concernant l'épilepsie émanent de la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie. Elles font régulièrement l'objet de modifications en fonction des avancées de la médecine et des connaissances nouvelles dans ce domaine.(1)

Une crise épileptique survient lorsque l'équilibre électrique normal du cerveau est perturbé. Elle est la présence transitoire de signes et/ou symptômes cliniques dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau.(2) La survenue d'une crise épileptique ne signe pas nécessairement une épilepsie.

L'épilepsie est un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques cognitives, psychologiques et sociales de cette affection. En pratique, on parle d'épilepsie lorsqu'une des manifestations suivantes est présente :

- Survenue d'au moins 2 crises non provoquées ou réflexes espacées de plus de 24 heures
- Survenue d'une crise non provoquée ou reflexe et probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60%) observé après 2 crises non provoquées
- Diagnostic d'un syndrome épileptique.

On parle de crise non provoquée lorsqu'aucun facteur temporaire ou réversible abaissant le seuil épileptogène n'est retrouvé (ex : commotion cérébrale, complexe fébrile).(2)

La maladie épileptique se manifeste sous différentes formes.

Selon l'étendue de la zone cérébrale affectée, on va distinguer 2 types de crises :

- Les crises focales : l'atteinte concerne une zone localisée du cortex cérébral

- Les crises généralisées : certaines structures cérébrales sont affectées de façon bilatérale.

Il est possible qu'une crise focale évolue secondairement vers une crise bilatérale convulsive. (1)

I.2 Classification des crises

Voir ANNEXE 1.

I.2.1 Crises focales

La décharge électrique concerne initialement un nombre limité de neurones corticaux. Il existe une grande diversité de formes sémiologiques des crises focales aussi appelées partielles mais elles sont stéréotypées chez un même malade. Les symptômes présentés vont dépendre des réseaux neuronaux en cause. La distinction entre les différents types de crises : partielle simple ou complexe a été retirée. (3)(4)(5)(6)

Les crises focales sont caractérisées par un ou plusieurs symptômes qui comprennent :

Des signes moteurs :

- Crise de Bravais Jackson : les clonies sont unilatérales avec extension depuis une portion limitée d'un membre ou d'une hémiface vers la racine du membre et peut diffuser à tout l'hémicorps
- Crise motrice sans marche Jacksonienne de type clonique ou tonicoclonique
- Crise versive avec déviation d'une partie du corps : yeux seuls ou yeux et tête jusqu'à rotation totale du corps appelée crise giratoire
- Crise posturale avec une élévation tonique du membre supérieur
- Crise phonatoire avec impossibilité de parler, palilalie, vocalisation

Des signes sensitifs ou sensoriels

- Crise somatosensitive : on retrouve des paresthésies qui progressent de façon semblable à la marche Jacksonienne

- Hallucinations visuelles élémentaires positives : éclairs lumineux, points brillants, ou négatives : scotomes, hémianopsie, amaurose ou perception d'illusions visuelles telles que macropsie, micropsie, téléopsie, ou d'hallucinations visuelles plus complexes de type palinopsie ou héautoscopie
- Hallucinations de type surdité passagère ou bruit, bourdonnement, sifflement ou encore illusions telles que déformation des voix ou hallucinations plus élaborées telles que perception de musique ou de voix
- Hallucinations gustatives de type goût amer ou acide qui peuvent être associées à une hypersalivation
- Hallucinations olfactives avec le plus souvent une odeur désagréable (cacosmie)
- Sensation vertigineuse avec sensation de rotation de l'espace autour du corps ou du corps lui-même, sensation de bascule ou de chute
- ➤ Des signes végétatifs tels que pesanteur gastrique, horripilation, hypersalivation, hyperventilation, tachycardie ou bradycardie pouvant même aller jusqu'à la pause cardiaque, sueur ou encore dilatation des pupilles

Des signes psychiques

- Troubles phasiques
- Sensation de déjà vu, déjà vécu, sensation de rêve éveillé, distorsion de la sensation de temps, pensée forcée
- Peur, angoisse
- Illusions telles que macropsie, micropsie, oscillopsie
- Hallucinations complexes telles que musique, scènes.

Les manifestations cliniques au cours d'une crise s'organisent selon un enchainement temporel reproductible chez un même patient (caractère stéréotypé) et selon une organisation temporo-spatiale correspondant à la propagation de la décharge épileptique (réseau de propagation).

Au cours des crises focales, la conscience peut-être altérée. Deux cas :

- L'altération de la conscience a lieu d'emblée
- La rupture de contact a lieu dans un second temps

Cette rupture de contact peut être accompagnée d'automatismes. Ce sont des manifestations motrices involontaires. Les automatismes sont de différents types : oro-alimentaires (léchage, mâchonnement), gestuels simples (grattage, froissement des vêtements) ou complexes (déboutonnage, fouille des poches), verbaux (onomatopées, chantonnements) ou encore ambulatoires (marcher, sortir sans raison).

I.2.2 <u>Crises généralisées</u>

- La crise tonico-clonique est la plus spectaculaire des crises épileptiques. La décharge électrique intéresse d'emblée l'ensemble des hémisphères cérébraux. Elle débute brutalement par une perte de connaissance qui entraîne la chute et qui peut être précédée d'un cri. On distingue trois phases :
 - La phase tonique se caractérise par la contraction et une raideur intense de l'ensemble de la musculature squelettique avec risque de morsure de la langue, accompagnées de troubles végétatifs tels que tachycardie, mydriase, apnée avec cyanose, hypersécrétion bronchosalivaire, hypertension
 - La *phase clonique* marquée par des secousses intenses, bilatérales et synchrones qui s'espacent progressivement
 - La phase résolutive ou post critique au cours de laquelle le patient reprend sa respiration, qualifiée de stertoreuse, c'est à dire ample et bruyante, avec une hypotonie généralisée pouvant conduire à une énurésie ainsi qu'une phase de confusion d'intensité et de durée variables.(5)

Les absences

- Les absences typiques se caractérisent par une suspension brutale et brève de la conscience avec interruption de l'activité en cours et fixité du regard. Le sujet reprend ensuite son activité instantanément et ne garde aucun souvenir de la crise. Elles sont plus fréquentes chez les enfants
- Les absences atypiques peuvent durer plus longtemps que les précédentes et sont de début et de fin plus progressifs. Aussi la rupture de contact est souvent incomplète, le sujet peut alors poursuivre son activité mais plus lentement ou avec des erreurs
- Les absences avec symptômes particuliers : (5)
 - Absence myoclonique
 C'est une entité rare caractérisée par une composante myoclonique très accentuée. Les myoclonies intéressant les muscles des épaules et des membres sont rythmiques et souvent bilatérales mais elles peuvent être unilatérales et asymétriques.
 On observe en même temps une élévation des membres supérieurs du fait d'une contraction tonique
 - On observe aussi des absences avec myoclonies palpébrales c'est à dire des contractions brèves et rythmiques des paupières avec une déviation simultanée des yeux vers le haut
- ➤ La crise clonique: c'est une crise généralisée qui comporte une phase clonique uniquement ou une phase clonique prédominante, les secousses musculaires sont rythmiques
- ➤ La crise myoclonique : les secousses musculaires intéressent plusieurs groupes musculaires voisins et antagonistes provoquant un mouvement soudain et involontaire. Les myoclonies sont bilatérales mais peuvent être asymétriques

- On peut aussi observer la survenue de crises dites myoclono-toniques :
 il se produit une abolition du tonus qui conduit à une perte de le posture
 et dans un second temps survient un mouvement compensateur
 volontaire visant à retrouver cette posture. Ces secousses particulières
 peuvent être isolées ou survenir en série
- Les crises myoclono-atoniques se décomposent en 2 phases : une crise myoclonique avec secousses de la tête et des membres suivie d'une crise atonique
- ➤ La crise tonique : le patient présente une hypertonie qui peut concerner la totalité de la musculature ou qui peut se limiter à la musculature axiale
- La crise atonique: elle se traduit par une résolution brutale et intense du tonus musculaire entraînant une chute le plus souvent traumatique.

Les crises ne pouvant être rattachées à l'une de ces deux grandes catégories sont dites inconnues.

I.2.3 Classification syndromique

Certaines entités cliniques, identifiées de manière fiable en raison d'une association non fortuite de signes et symptômes électrocliniques, vont pouvoir être considérées en tant que syndromes. Rentrent en compte pour la définition de ces syndromes : l'âge typique de début, le type de crise, les caractéristiques EEG, le statut moteur et sensoriel, l'état et les conséquences cognitives et comportementales, les facteurs favorisants et déclenchants. Le diagnostic d'un syndrome donné va permettre de mettre en place une prise en charge et un traitement adaptés et aussi d'établir un pronostic quant à la pharmacosensibilité et l'évolution de la maladie.

En plus des syndromes électrocliniques en relation avec des causes génétiques et le stade de développement, il existe d'autres entités diagnostiques relativement précises qui représentent des constellations cliniques. L'âge de début des crises n'est alors pas un élément central.

Toutes les épilepsies ne présentent pas le même niveau de précision diagnostique, c'est pourquoi elles ne peuvent être rattachées à un syndrome électroclinique ou une constellation en particulier. C'est le cas des épilepsies en relation avec une cause structurelle ou métabolique.(4)

I.2.4 État de mal épileptique

Selon la LICE, l'état de mal épileptique (EME) est une condition qui résulte soit de l'échec des mécanismes responsables de l'arrêt de la crise soit de la mise en route de mécanismes qui conduisent à des crises anormalement prolongées (à partir de l'instant t1). C'est une condition qui peut avoir des conséquences à long terme (à partir de l'instant t2) : mort neuronale, lésions neuronales, altération des réseaux neuronaux, en fonction du type et de la durée des crises.

Il existe différentes formes cliniques d'état de mal épileptique en fonction desquelles t1 et t2 varient. Pour les états de mal convulsifs tonico-cloniques, l'instant t1 se situe à 5 minutes du début de la crise et l'instant t2 à 30 minutes. Pour les autres formes cliniques (état de mal partiel ou état de mal convulsif), les instant t1 et t2 ne sont pas encore clairement définis.(7)

39 à 50% des EME surviennent chez des patients épileptiques.

Les causes les plus fréquentes des EME chez l'adulte sont :

- le sous dosage en antiépileptiques
- une étiologie cérébrale non aigüe
- un accident cérébro-vasculaire datant de moins de 7 jours.

Le degré d'urgence des EME varie en fonction de la présentation clinique, de l'âge du patient, de l'étiologie, de la durée de la crise et de sa prise en charge. Le pronostic vital et/ou fonctionnel peut être engagé à plus ou moins long terme.

La mortalité à court terme des EME, définie par un décès survenant dans les 30 jours suivant le début de l'état de mal, se situe entre 7% et 39% selon les études, en fonction des méthodes d'analyse employées et des populations étudiées.(8)(9)

I.3 Diagnostic de l'épilepsie

I.3.1 Examen clinique

Le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire du patient et des témoins des crises et sur l'examen clinique appuyés de l'électro-encéphalographie et éventuellement de l'imagerie cérébrale.

Le médecin cherchera à déterminer les circonstances de survenue des crises, leur fréquence, le ressenti des patients et les manifestations présentées, la présence éventuelle de facteurs favorisants.

Le diagnostic doit être le plus précis possible avec éventuellement l'identification d'un syndrome en particulier.(10)

I.3.2 Électro-encéphalographie

L'électro-encéphalographie est un examen qui enregistre l'activité des neurones cérébraux par l'intermédiaire d'électrodes placés sur le cuir chevelu. Il va en résulter un tracé appelé électro-encéphalogramme. L'EEG est nécessaire dans le diagnostic initial de la maladie épileptique, il peut faciliter l'identification d'un syndrome.

Selon les recommandations françaises, l'électro-encéphalogramme standard dure 20 minutes. Certaines mises en conditions permettent de rendre les neurones plus excitables afin de faciliter l'émergence d'anomalies de l'activité électrique neuronale, c'est pourquoi l'EEG comprend au moins une épreuve d'hyperpnée de 3 minutes et un épisode de stimulation lumineuse intermittente et peut être réalisé à la suite d'une privation de sommeil. Un électro-encéphalogramme inter-critique, c'est à dire réalisé en dehors de toute crise, normal, n'exclut pas le diagnostic d'épilepsie. Si nécessaire, on peut réaliser des enregistrements de plus longue durée. Le holter-EEG va permettre l'enregistrement de cette activité sur 24h en ambulatoire. Un enregistrement peut également être réalisé sur plusieurs jours en continu dans le cadre d'une hospitalisation dans un service de vidéo EEG. La vidéo EEG permet de visualiser le comportement du patient lors de la réalisation de l'électro-encéphalogramme et va de ce fait pouvoir faciliter le diagnostic en cas de survenue de symptômes cliniques.(11)

I.3.3 Imagerie cérébrale

L'imagerie sera utile à la mise en évidence d'éventuelles lésions. Elle est indiquée devant toute épilepsie nouvellement diagnostiquée à l'exception des épilepsies généralisées idiopathiques, pour lesquelles on ne retrouve pas de lésions cérébrales structurelles, et ce dans un délai de 4 semaines. Il peut être nécessaire de répéter ces examens d'imagerie devant l'évolutivité de certaines lésions qui peuvent ne pas être détectées d'emblée.

L'IRM est l'examen de choix. C'est une technique d'imagerie de haute précision, très performante et non invasive, basée sur les propriétés de résonance magnétique des tissus. Elle n'est pas ionisante, contrairement au scanner qui, lui, est moins sensible que l'IRM notamment dans la mise en évidence de petites anomalies structurelles.(12)(13)

I.4 Étiologies

Les étiologies de l'épilepsie sont multiples et variées. Les techniques d'exploration permettent de définir trois catégories d'épilepsie en fonction de leur cause.

I.4.1 Les épilepsies génétiques

Il n'existe aucune lésion cérébrale, l'épilepsie est la conséquence directe d'une anomalie génétique connue ou présumée, qui se manifeste principalement par la survenue de crises.(1)

I.4.2 Les épilepsies structurelles ou métaboliques

Elles résultent d'un désordre connu du système nerveux central. Ce sont principalement les traumatismes crâniens, les accidents vasculaires cérébraux, les infections du système nerveux central, les tumeurs cérébrales.(14)

Les lésions peuvent aussi être d'origine génétique. L'épilepsie ne résulte alors pas directement de l'anomalie génétique mais de la lésion qui en découle.(1)

I.4.3 Les épilepsies de causes inconnues

Elles sont supposées génétiques ou structurelles ou métaboliques mais aucune cause n'a pu être mise en évidence. Elles sont de moins en moins nombreuses du fait de l'amélioration des techniques d'exploration.(15)

I.5 Épidémiologie

L'épilepsie touche 50 millions de personnes dans le monde dont 6 en Europe. L'incidence de cette maladie y est de 55 cas pour 100 000 habitants par an. Elle est plus élevée chez les enfants de moins de un an et les personnes âgées de plus de 60 ans. Les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes.

En France, environ 500 000 personnes sont atteintes d'épilepsie.(14)(16)(17)

I.6 Physiopathologie

I.6.1 Épileptogénèse primaire

À l'état physiologique, les neurones sont soumis à une différence de potentiel membranaire appelée potentiel de repos, liée à des différences de concentrations ioniques entre les milieux intra et extracellulaires. Le milieu intracellulaire est riche en ions K⁺ (potassium). Le milieu extracellulaire quant à lui est riche en ions Na⁺ (sodium) et Cl⁻ (chlore).

Le milieu intracellulaire contient un excès de charges négatives par rapport au milieu extérieur.

Pour s'activer, un neurone doit se dépolariser soit par une diminution des charges négatives soit par une augmentation des charges positives du milieu intracellulaire jusqu'à ce que le seuil de dépolarisation soit atteint. Le potentiel d'action résulte d'une entrée de Na⁺ par les canaux voltage dépendant, entraînant une dépolarisation suivie d'une repolarisation par sortie de K⁺ par les canaux voltage dépendant.

Ainsi, tout ce qui réduit la charge négative dans la cellule est un signal excitateur. À l'inverse, tout ce qui augmente la charge négative du milieu intracellulaire inhibe l'émission d'un potentiel d'action par hyperpolarisation du neurone.

À l'extrémité axonale, le potentiel d'action induit une entrée de Ca²⁺ (calcium) via les canaux voltage dépendant, conduisant à une libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique par exocytose. Les récepteurs associés à un canal ionique vont s'ouvrir par liaison du neurotransmetteur au récepteur, ce qui va engendrer l'entrée d'un flux ionique permettant ainsi la transmission de l'information de neurone en neurone.

La fixation du neurotransmetteur aux récepteurs canaux est réversible. Celle-ci entraîne une dépolarisation s'il s'agit d'un neurotransmetteur de la voie excitatrice ou une hyperpolarisation s'il s'agit d'un neurotransmetteur de la voie inhibitrice. Ensuite il va se détacher et être désactivé.(18)

Les facteurs neurobiologiques de l'épileptogénèse primaire sont de trois types : (19)

Les facteurs membranaires

Ce sont essentiellement des canaux ioniques voltage dépendant pour lesquels différentes mutations géniques ont été mises en évidence et qui conduisent à une altération de la réponse à l'influx de stimulation

Les facteurs synaptiques

Il est communément considéré que les activités épileptiques naissent d'un déséquilibre entre les systèmes inhibiteurs GABA et les systèmes excitateurs glutamatergiques

Système GABAergique

Une réduction de ce système peut avoir plusieurs origines : anomalie au niveau de la synthèse, libération ou recapture du GABA, ou encore atteinte de ses transporteurs ou de ses récepteurs : récepteur post-synaptique GABA-A associé à un canal chlore, récepteur pré ou post-synaptique GABA-B.

Système glutamatergique

L'excès d'excitabilité peut être lié à une augmentation de la synthèse ou de la libération de glutamate ou à une altération des différents récepteurs du glutamate : récepteurs AMPA et kaïnate perméables au Na⁺ responsables d'une excitation rapide, récepteurs type NMDA perméables au Na⁺ et Ca²⁺ responsables d'une excitation plus lente et récepteurs métabotropiques.

Il a cependant été démontré que le GABA peut devenir excitateur. Dans le cerveau sain, le concentration en Cl⁻ étant plus élevée à l'intérieur du neurone qu'à l'extérieur, une fixation du GABA sur son récepteur GABA-A post synaptique va conduire à l'entrée de Cl⁻ dans le neurone et donc à l'hyperpolarisation du neurone. Dans le tissu épileptique, du fait d'une perturbation de la régulation neuronale au repos, liée à des anomalies au niveau des transporteurs du chlore, la concentration intracellulaire en Cl⁻ est augmentée. La fixation du GABA au même récepteur va ici conduire à une sortie de chlore du neurone et engendrer une dépolarisation et donc une excitation du neurone. (20) De nombreux médiateurs interviennent pour modifier l'excitabilité et la synchronisation des réseaux neuronaux.

➢ les facteurs environnementaux tels que les interactions glioneuronales et le couplage activité neuronale-métabolisme énergétique-débit sanguin cérébral sont susceptibles d'intervenir.

L'activité d'un réseau neuronal se modifie dans le temps en fonction du développement cérébral et de l'adaptation aux stimulations physiologiques.

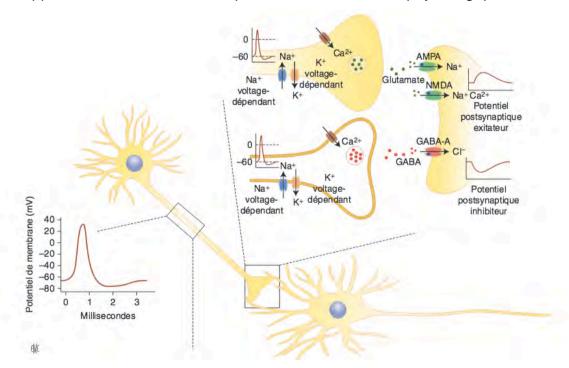


Figure 1 : Potentiel d'action nerveux et transmission synaptique (18)

I.6.2 <u>Épileptogénèse secondaire</u>

Les crises de longue durée ont des conséquences neurobiologiques qui vont conduire à l'aggravation des évènements épileptiques ou le passage de crises occasionnelles à des crises plus fréquentes.

Le principal facteur de l'épileptogénèse secondaire est la neurotoxicité glutamatergique. Elle va conduire à :

- Court terme : la mort neuronale par nécrose ou apoptose
- Moyen terme : une activation astrocytaire et une prolifération microgliale de type inflammatoire
- ➤ Long terme : des remaniements morphologiques. Il va y avoir création de circuits aberrants par réorganisation neuronale et du fait d'une néogénèse, consécutive aux lésions neuronales qui permettent la division de cellules souches et leur différenciation en cellules gliales et neurones.(19)

I.7 Facteurs favorisant les crises épileptiques

Il existe divers facteurs qui favorisent la survenue des crises épileptiques. Il est important d'en informer les patients épileptiques et de les inciter à lutter contre ces facteurs de risque :(21)

- Sommeil: Le manque de sommeil et la fatigue facilitent l'apparition de crises et peuvent, dans certains cas, être pourvoyeurs de crises. Il est donc recommandé d'avoir un rythme de sommeil régulier.
- Écrans: L'usage prolongé des jeux vidéo et des écrans d'ordinateur ou de télévision est un facteur de risque uniquement en cas d'épilepsie photosensible.
- Sport: Les facteurs favorisants les crises du fait d'une activité physique intense sont: l'hypoxie liée à l'altitude, l'hyponatrémie en cas de perte électrolytique importante, l'hypernatrémie liée à la déshydratation, l'hyperthermie pouvant être causée par la chaleur et l'épuisement physique ou une hypoglycémie lorsque l'apport calorique est insuffisant. La pratique d'une activité sportive est cependant recommandée aux patients épileptiques pour favoriser une bonne condition physique et limiter la fatigue chronique. Il faut donc veiller à : bien s'hydrater, se restaurer, éviter le plein soleil et ne pas épuiser son organisme.(21)

- **Stress**: Si le stress aigu a un effet anticonvulsivant, un stress chronique peut augmenter la fréquence des crises. Il est donc important de mettre en place des actions permettant de gérer son stress.(22)
- Médicaments: De nombreux médicaments couramment prescrits abaissent le seuil épileptogène. C'est le cas de la plupart des antidépresseurs: imipraminiques, inhibiteurs de la monoamine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. On retrouve aussi les neuroleptiques, les antibiotiques de la famille des quinolones, certains antihistaminiques notamment l'oxomémazine, le tramadol, antalgique opioïde, les dérivés terpéniques (camphre, eucalyptol, menthol, niaouli).(23)(24)
- Alcool: La consommation excessive d'alcool favorise les crises épileptiques. Il peut même déclencher une épilepsie dite « alcoolique ». Une consommation modérée et occasionnelle est possible. La prise d'alcool n'est cependant pas recommandée aux patients sous traitement sédatif.
- Café: La caféine est un excitant du système nerveux central donc une consommation excessive est à proscrire, par contre une consommation modérée est tout à fait possible.
- **Drogues psychostimulantes**: La cocaïne et les amphétamines et leurs dérivés notamment, favorisent les crises et cela dès la première dose consommée.(25)

I.8 Les traitements

Les médicaments antiépileptiques constituent le traitement principal de l'épilepsie. Leur but est de permettre un arrêt total des crises et cela avec la meilleure tolérance possible.

70% des épilepsies sont pharmacosensibles mais pour les 30% restantes dites pharmacorésistantes, d'autres traitements pourront, selon les cas, être envisagés tels que la chirurgie, la neurostimulation ou encore des régimes alimentaires particuliers. (21)(26)

I.8.1 Mise en place d'un traitement médicamenteux

Il existe à ce jour plus de 20 médicaments antiépileptiques, c'est pourquoi le choix du médicament approprié peut être délicat. Les critères de choix vont prendre en compte à la fois le profil du patient (type d'épilepsie, âge, sexe, comorbidité) et celui du médicament (tolérance, profil d'efficacité).

Les choix thérapeutiques vont dépendre de l'évaluation diagnostique précise du type de crise et si possible du syndrome épileptique que présente le patient. En effet, l'approche syndromique des traitements antiépileptiques permet de prédire la pharmacosensibilité et d'éviter une éventuelle aggravation des crises par certains médicaments. Sur ce dernier point, le caractère focal ou généralisé de l'épilepsie va être déterminant. Les médicaments utilisés dans le traitement des crises focales peuvent aggraver certaines crises généralisées notamment de type absences ou myoclonies.

Les antiépileptiques sont dits d'ancienne ou de nouvelle génération, ces derniers étant apparus à partir des années 1990. Ils présentent de réels avantages en comparaison avec les précédents, en terme de confort d'utilisation. Ils présentent globalement une meilleure tolérance, engendrent moins d'interactions médicamenteuses et respectent mieux les fonctions cognitives.(21) (ANNEXE 2)

I.8.1.1 Mécanismes d'action

Une même molécule antiépileptique a généralement plusieurs modes d'action dont certains sont encore mal connus. (ANNEXE 3)

On distingue deux grands types de mécanismes d'action :(26)

- Par réduction de l'excitabilité
 - Avec l'effet stabilisateur de la membrane neuronale par blocage des canaux voltage dépendant
 - Canaux sodiques : la liaison du médicament aux canaux sodium inactivés prolonge leur inactivation et va conduire indirectement à une diminution de la libération de neurotransmetteurs excitateurs dans la fente synaptique

- Canaux calciques : les canaux bloqués sont ceux de type T et L.
 Les médicaments antiépileptiques peuvent aussi agir en bloquant la recapture de calcium dans les terminaisons nerveuses ou en modulant des protéines de liaison du calcium comme la calmoduline
- Canaux potassiques
- Avec action sur la vésicule présynaptique SV2A
- Avec une inhibition des récepteurs glutamatergiques

Par renforcement de l'inhibition

- en augmentant la quantité de GABA disponible par inhibition de sa recapture ou de sa dégradation
- par action agoniste sur le récepteur ionophore-chlore GABA-A

I.8.1.2 Initiation du traitement

La survenue d'une première crise épileptique ne conduit pas nécessairement à la mise en place d'un traitement antiépileptique chronique. En effet, une crise épileptique peut survenir de manière isolée et découler d'une situation transitoire. La société française de neurologie recommande cependant l'initiation d'un traitement antiépileptique après une 1^{ère} crise si :

- Il est possible de mettre en évidence une prédisposition durable à la survenue de crises, ce qui définit l'épilepsie maladie
- Il existe un déficit neurologique et/ou neuropsychologique
- L'EEG montre une activité épileptique non équivoque
- L'imagerie révèle une anomalie structurale compatible avec le type de crise.

Pour des raisons de tolérance et d'interactions médicamenteuses, le traitement de 1^{ère} intention repose sur une monothérapie. Quel que soit l'antiépileptique choisi, la posologie minimale efficace devra être atteinte progressivement, sauf dans le cas de crises répétées ou rapprochées qui peuvent nécessiter la mise en place d'emblée, ce qui est souvent le cas par exemple avec le lévétiracétam qu'on introduit d'emblée à la dose minimale recommandée de 500 mg matin et soir chez l'adulte.

Si une majoration de la posologie s'avère nécessaire, elle se fera de la même façon, par paliers. Ceci permet de limiter la survenue d'effets indésirables.

En cas d'inefficacité, le neurologue proposera une monothérapie de substitution. En cas d'échec de la seconde monothérapie, deux antiépileptiques pourront être associés, les trithérapies n'étant réservées qu'au cas les plus graves. Les associations d'antiépileptiques exposent à un risque accru d'effets indésirables notamment d'altération de la vigilance.

Dans tous les cas, la prescription d'un médicament antiépileptique devra être accompagnée de l'information du patient concernant sa pathologie et l'importance de l'observance. L'adhésion du patient est un élément clé du traitement.(13)(21)

I.8.1.3 Choix du médicament

Le choix du médicament va tout d'abord tenir compte du profil d'efficacité des différents antiépileptiques disponibles c'est à dire leur spectre d'action sur un ou plusieurs types de crises et/ou syndromes. En cas de doute sur le diagnostic précis du type de crise, il sera préférable de choisir un antiépileptique à large spectre d'action. (ANNEXE 4)

En effet, certains antiépileptiques peuvent paradoxalement augmenter la fréquence des crises ou induire de nouveaux types de crises épileptiques. La majorité des mécanismes impliqués n'est pas connue. Les antiépileptiques concernés sont ceux qui ont un seul voire deux mécanismes d'actions notamment ceux qui augmentent la transmission médiée par le GABA ou qui bloquent les canaux sodiques voltage dépendant.

En plus du type d'épilepsie, d'autres critères propres au patient vont entrer en compte (patient âgé, femme en âge de procréer...).

Les éventuels traitements chroniques du patient liés à d'autres pathologies pourront orienter vers le choix d'antiépileptiques non inducteurs enzymatiques pour éviter les interactions médicamenteuses. Aussi l'existence de pathologies autres que l'épilepsie pouvant être traitées par les antiépileptiques (exemples : trouble bipolaire, migraine...) pourra conduire au choix d'un médicament ayant diverses indications.

Chez l'adulte, les antiépileptiques de première intention sont :

- Pour les crises généralisées : valproate de sodium (sauf chez les jeunes filles ou femmes en âge de procréer), lamotrigine et lévétiracétam
- Pour les crises partielles : valproate de sodium, lamotrigine, carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine, lévétiracétam ou encore zonisamide. (27)

Une fois cette première sélection opérée, différents paramètres vont intervenir. Le choix du médicament va ensuite être orienté en fonction du profil de tolérance des médicaments, les molécules de nouvelle génération étant les mieux tolérées, ainsi qu'en fonction de la pharmacocinétique. En effet, la demi-vie d'élimination et l'existence ou l'absence d'une forme à libération prolongée va conditionner le nombre de prises, sachant que plus le nombre de prises est limité meilleure est la compliance. Une cinétique non linéaire exposera quant à elle à un risque de surdosage.

I.8.1.4 Surveillance du traitement

La mise en place d'un traitement médicamenteux nécessitera une surveillance. Si la surveillance clinique, c'est à dire l'évaluation du contrôle des crises ou encore de la tolérance du traitement, concerne tous les antiépileptiques, des examens complémentaires pourront être effectués selon les cas. Le dosage sérique des antiépileptiques peut être utile en début de traitement. Une fois l'épilepsie équilibrée, il n'est pas systématique.

Il pourra être demandé dans certaines situations :

- Suspicion de non compliance
- Ajustement thérapeutique
- Pour déceler un éventuel surdosage lorsqu'apparaissent des effets indésirables ou si l'antiépileptique a une cinétique non linéaire
- En cas de situation particulière : grossesse, insuffisance rénale ou hépatique
- En cas de polythérapie, lorsque les différents traitements présentent des risques d'interactions.

Une surveillance biologique est recommandée pour certains antiépileptiques, de même que certains examens cliniques, selon les effets indésirables potentiels.

I.8.1.5 Arrêt du traitement

En règle générale, après 2 ans au moins sans crise, un allègement du traitement peut être proposé puis un arrêt complet, en fonction du type d'épilepsie et des activités sociales et professionnelles du patient et en tenant compte des répercussions que pourrait avoir une récidive. Avant d'envisager un éventuel arrêt du traitement épileptique, le neurologue appréciera le niveau de risque de récidive et les bénéfices liés à l'arrêt de ce traitement.

Les bénéfices sont multiples : une diminution du risque tératogène chez la femme, une disparition des effets indésirables ou encore une éviction des contraintes liés au traitement.

On considère que le patient n'est plus atteint d'épilepsie, c'est à dire que l'épilepsie est résolue, quand :

- Il présentait un syndrome âge dépendant et qu'il a passé l'âge correspondant
- Ou s'il n'a pas eu de crise au cours des 10 dernières années sans avoir pris d'antiépileptique depuis au moins 5 ans.

La résolution de l'épilepsie n'exclut pas sa réapparition. Cependant, une période de deux ans sans crise après le sevrage signe un faible risque de récidive.(21)

I.8.2 Autres thérapies

En cas d'épilepsie pharmacorésistante, d'autres thérapies pourront être envisagées. La pharmacorésistance est définie comme l'échec à obtenir une disparition persistante des crises en dépit de l'utilisation adéquate de 2 médicaments antiépileptiques bien tolérés et appropriés prescrits en monothérapie ou en association. Pour juger de la pharmacosensibilité de l'épilepsie, il devra avoir été constaté une absence totale de crises sous le traitement actuel pendant une période d'une durée au moins égale à 12 mois ou à 3 fois la durée de l'intervalle inter-crises le plus long observé avant ce traitement lorsque la durée de cet intervalle inter-crises a été supérieure à 12 mois.(28)(29)

I.8.2.1 Chirurgie curative

Les différents actes de chirurgie à visée curative concernent uniquement les épilepsies pharmacorésistantes partielles. L'acte le plus courant est la chirurgie d'exérèse qui va consister en une résection plus ou moins complète de la zone cérébrale à l'origine des crises en prenant garde de ne pas endommager les aires fonctionnelles. Cela suppose l'existence d'un unique foyer épileptogène qui aura été clairement identifié, et l'absence attendue de déficits cognitifs ou neurologiques inacceptables une fois l'intervention pratiquée.

D'autres techniques telles que la radiochirurgie, la déconnexion et la thermocoagulation ont été développées plus récemment.(30)

I.8.2.2 Neurostimulation

Il existe différentes techniques de neurostimulation utilisées dans le traitement de l'épilepsie. Ce sont des méthodes palliatives dont le but est de diminuer la fréquence et la sévérité des crises. Elles sont utilisées chez des patients présentant une épilepsie résistante lorsque la chirurgie curative a été écartée. De nombreuses techniques sont encore en cours d'expérimentation. On distingue trois grandes approches : (31)(32)

La stimulation du nerf vague

La stimulation du nerf vague est la méthode de neurostimulation la plus répandue dans l'épilepsie. C'est une technique basée sur l'envoi d'impulsions électriques régulières au cerveau à l'aide d'un stimulateur via le nerf vague. Le générateur est placé en position sous-cutanée devant le muscle grand pectoral gauche et est connecté à une électrode qui va remonter pour venir s'enrouler autour du nerf vague. En plus des impulsions programmées, le patient a la possibilité d'activer la stimulation en cas de crise épileptique par le passage d'un aimant devant le générateur, ce qui peut conduire à raccourcir sa durée et à diminuer son intensité. L'amélioration apportée par cette technique peut augmenter jusqu'à 2 ans après sa mise en place. À long terme, environ 50% des patients présentent une réduction des crises de moitié au moins. L'arrêt des crises est rarement obtenu.

La stimulation cérébrale profonde thalamique

Le générateur d'impulsions se situe comme précédemment dans la zone sous claviculaire. La stimulation est chronique et se fait via des électrodes implantées dans le cerveau au niveau d'un nœud important du réseau épileptique.

La stimulation de la zone épileptogène

La stimulation corticale en boucle fermée est une de ces techniques. Le neurostimulateur implanté au niveau du crâne est couplé à un système d'analyse du signal EEG en temps réel. La stimulation est déclenchée uniquement lorsqu'une activité électrique anormale est détectée.

I.8.2.3 Diète cétogène

C'est un régime alimentaire strict qui consiste en un apport important de matières grasses et un apport faible en glucides et en protéines. La cétose qui va en découler à un effet anticonvulsivant et neuroprotecteur. Il peut être associé à une prise médicamenteuse et avoir une action synergique avec certains antiépileptiques. Les effets sont rapides : ils peuvent être obtenus en quelques jours. C'est pourquoi le régime cétogène est aussi utilisé dans les états de mal épileptique résistants.

Ce régime permet une diminution de plus de 50% des crises chez environ 50% des patients voire une absence de crise. Lorsque cette diète s'avère efficace, elle est poursuivie pendant environ deux ans. Ses bénéfices sont souvent maintenus après arrêt progressif du régime.(33)(34)

Cependant il n'est utilisé que chez l'enfant, nécessite une surveillance clinique et biologique stricte avec parfois des effets secondaires invalidants. De plus il est contraignant pour le patient mais également pour sa mise en place au domicile.

II L'ÉPILEPSIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

II.1 Épidémiologie

L'épilepsie est le trouble neurologique maternel le plus courant nécessitant un traitement pendant la grossesse.(35)

Il est estimé que parmi les 500 000 épileptiques que compte la France, 100 000 sont des femmes en âge de procréer. Chaque année, 5 000 enfants naissent de mères épileptiques, ce qui représente environ 0,5% des naissances.(36)

Dans 95% des cas, la grossesse se déroule sans complication mais les risques maternels et fœtaux semblent plus élevés par rapport à la population générale. (37)(38)

II.2 Registres de grossesses

Pour d'évidentes raisons éthiques, il est difficile de réaliser des études randomisées pour étudier l'évolution de la grossesse en cas d'épilepsie. De ce fait, l'essentiel des données provient d'études observationnelles basées sur divers registres de grossesses exposées aux antiépileptiques. 4 registres prospectifs ont une importance majeure: le registre Nord-Américain (NAAPR: North American Antiepileptic drugs and Pregnancy Registry) qui recueille les données de femmes enceintes du Canada et des Etats-Unis, le registre du Royaume-Uni associé au registre Irlandais, le registre Australien (APR: Australian Pregnancy Register) et le registre international EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy). Ce dernier a été mis en place en Europe en 1999, il est aujourd'hui enrichi par 42 pays situés aussi en Amérique du Sud, Asie et Afrique. Seules sont inclues les femmes sous traitement antiépileptique au moment de la conception, quelle que soit l'indication. À ce jour, 21 918 grossesses y ont été enregistrées dans le but principal de comparer les risques de malformations majeures des différents antiépileptiques que ce soit en monothérapie ou en polythérapie.

Ces registres ont des limitations: biais de sélection ou encore manque d'informations notamment sur les facteurs confondants potentiels (indication du traitement, statut socio-économique, antécédents familiaux de malformations, etc.). Ceci explique des variations parfois importantes des résultats constatés dans les différentes études. (39)

Il n'est donc pas évident de déterminer pour chaque risque s'il est lié à l'épilepsie elle-même, aux traitements ou à d'autres facteurs qui caractérisent la population des femmes épileptiques. Cependant il apparaît que la prise d'un traitement antiépileptique soit l'élément déterminant.

Les risques associés au traitement médicamenteux pendant la grossesse doivent donc être mis en balance avec le risque de complications maternelles et fœtales dues à la survenue de crises épileptiques pendant cette période.(40)

La France dispose actuellement de 6 registres de malformations congénitales en fonctionnement : Paris, Rhône-Alpes, Auvergne, Réunion, Bretagne, Antilles. Ces registres ne sont pas spécifiques de l'épilepsie, ils sont basés sur la population générale. Ils ont pour but de déceler une éventuelle augmentation de la fréquence des malformations congénitales majeures pour faciliter l'identification de nouveaux agents tératogènes. La période de suivi après l'accouchement varie de 7 jours à 1 an.(41)

Il existe aussi un registre national de l'épilepsie crée en 2004 (GRENAT) qui n'est pas un registre de grossesse.(42)

II.3 Influence de la grossesse sur l'épilepsie

II.3.1 <u>Fréquence des crises épileptiques</u>

De nombreuses études concernant l'épilepsie durant la grossesse ont rapporté un large éventail de résultats concernant la fréquence des crises épileptiques. L'analyse de ces résultats indique que :

- 15 à 37% des patientes ont vu la fréquence des crises augmenter
- 13 à 25% ont observé une diminution
- 50 à 80% des femmes enceintes n'ont pas perçu de modification.

Les états de mal semblent ne pas être plus fréquents pendant la grossesse.

Bien que la réduction des concentrations en antiépileptiques ne soit pas toujours accompagnée d'une augmentation des crises, il semblerait qu'il y ait une corrélation entre une fréquence augmentée de crises et une diminution des concentrations en antiépileptiques.(43)

Différents facteurs sont à l'origine de cette diminution notamment la variation des paramètres pharmacocinétiques des antiépileptiques, conséquence des adaptations physiologiques de la femme enceinte. Elle peut aussi faire suite à un défaut de compliance ou à des vomissements fréquents. La simple négligence et la peur des effets délétères des médicaments sur l'enfant à naître étant les principales causes.(44)

Il apparaît que les femmes libres de crises durant les 9 mois précédant leur grossesse ont une probabilité de 84 à 92% de ne pas en faire durant cette période.(45)

II.3.2 Devenir des médicaments antiépileptiques

II.3.2.1 Pharmacocinétique

La grossesse peut affecter les paramètres pharmacocinétiques des antiépileptiques, et plus généralement des médicaments, à tous les niveaux :

a) Absorption

Elle peut être affectée par l'augmentation du pH gastrique durant la grossesse, liée à une baisse de la production acide et une plus importante sécrétion de mucus. La plupart des médicaments sont des acides ou bases faibles. Une variation du pH du milieu peut affecter leur degré d'ionisation. Le ralentissement de la vidange gastrique et la diminution de la motilité intestinale peuvent retarder l'atteinte des concentrations maximales (Cmax). Ces concentrations pourraient être augmentées du fait d'un temps de présence plus long du médicament dans le tractus digestif. L'absorption semble cependant peu modifiée par les changements liés à la grossesse, particulièrement en cas d'administration chronique d'un médicament. Les nausées et vomissements fréquents au cours du premier trimestre peuvent quant à eux la diminuer significativement. (46)(47)

b) Distribution

La prise de poids associée à la grossesse est destinée à favoriser le développement et la croissance du placenta et du fœtus. Elle se traduit par une augmentation des réserves de graisses et de la quantité d'eau (6 à 8 litres) dans l'organisme, ce qui va conduire à de plus grands volumes de distributions. Le volume plasmatique enregistre lui une augmentation pouvant aller jusqu'à 50%. Les concentrations sanguines en albumine et en alpha 1 glycoprotéine acide, principaux transporteurs des médicaments, diminuent au fur et à mesure de la grossesse notamment par hémodilution. Les acides faibles se lient préférentiellement à l'albumine alors que les bases faibles se lient principalement à l'alpha 1 glycoprotéine acide. Pour les antiépileptiques à forte liaison protéique comme la phénytoïne et le valproate (environ 90% de liaison), ceci amène à une diminution de la concentration sérique totale alors que la concentration en médicament lié peut rester relativement inchangée. Or seule la fraction libre est active c'est à dire responsable de l'effet pharmacologique. Il se pourrait donc dans certains cas qu'une diminution des concentrations sériques totales ne modifie pas la réponse au traitement.(48)(46)(49)

c) Métabolisme

Dans la plupart des cas il conduit à des composés inactifs. Néanmoins il peut conduire à des métabolites actifs, comme dans les cas des prodrogues, ou encore toxiques. La voie de métabolisation la plus importante est la voie hépatique. Elle subit des modifications pendant la grossesse du fait d'une augmentation du flux sanguin hépatique conséquent à une élévation du débit cardiaque, et de variations concernant les taux de diverses enzymes hépatiques.

Le métabolisme comprend des réactions dites de phase 1 et de phase 2 qui visent à augmenter la solubilité dans l'eau des composés facilitant ainsi leur élimination. La phase 1 comprend des réactions d'oxydation par des mono-oxygénases, de réduction et d'hydrolyse. Les réactions d'oxydation sont majoritaires et ont lieu pour la plupart au niveau des microsomes hépatiques, lieu d'expression principal des CYP450. Les réactions de phase 2 sont des réactions de conjugaison, en grande partie avec l'acide glucuronique, on les appelle alors réactions de glucuronosylation. Elles sont catalysées par les uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGT). Les réactions de phase 1 et 2 peuvent intervenir isolément ou se succéder.

Si différentes enzymes responsables de la transformation des antiépileptiques sont induites, d'autres peuvent être inhibées. L'induction enzymatique semble plus importante pour les médicaments fortement métabolisés par glucuronosylation comme la lamotrigine, l'oxcarbazépine et le valproate.(46,47,50)

d) Excrétion

L'augmentation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire, ce dernier de plus de 40%, concourt à l'augmentation de la clairance rénale. Ceci peut avoir un impact important sur les antiépileptiques majoritairement éliminés par le rein : gabapentine, lévétiracétam, prégabaline, vigabatrin.(47)(46)

II.3.2.2 Le placenta

a) Physiologie

Le placenta est un organe transitoire indispensable au maintien de la gestation, médiateur des échanges fœto-maternels. Ses fonctions sont multiples : assimilation de substrats énergétiques, transferts gazeux, élimination de métabolites, sécrétions hormonales, fonctions immunologiques. La notion de « barrière placentaire » vis à vis des agents exogènes, couramment employée, est peu appropriée. En effet, le placenta assure une protection sélective du fœtus et pour la grande majorité des médicaments, le placenta n'est qu'une zone d'échange entre celui-ci et la mère.

Au 1^{er} trimestre, les bouchons trophoblastiques obstruent les vaisseaux utéroplacentaires, ne laissant passer qu'un lent filtrat de plasma maternel dans la chambre intervilleuse. À partir de la 12^{ème} SA un véritable flux sanguin est mis en place.(51)

b) Transfert placentaire des médicaments

Le passage des médicaments à travers les membranes s'effectue selon plusieurs mécanismes : la diffusion passive, la diffusion facilitée, le transport actif, ou encore par phagocytose ou pinocytose, ces deux dernières étant minimes.

Le transfert placentaire s'effectue le plus souvent par diffusion passive de la forme libre et non ionisée (99% des médicaments), qui tend à l'égalisation des concentrations de part et d'autre d'une membrane. La quantité de médicament atteignant le fœtus dépend de différents facteurs :

- Des caractéristiques physico-chimiques du médicament qui sont le poids moléculaire, la liposolubilité, le degré d'ionisation qui va dépendre du pKa (pH pour lequel 50% de la molécule est sous forme ionisée) et du pH du milieu. La plupart des médicaments de masse moléculaire inférieure à 1000 daltons (Da) traversent le placenta. Un passage rapide et facile est favorisé par une masse moléculaire inférieure à 500 Da, la forte liposolubilité et la non-ionisation.
- De facteurs placentaires: le passage des molécules est facilité par une augmentation de la surface d'échange, passant de 1,5 m² à 3 mois à 15 m² en fin de grossesse, et par une diminution de l'épaisseur de la membrane qui passe de 25 μm en début à 3,5 μm à terme. Une augmentation du flux sanguin utérin jusqu'à 500 ml/mn à terme modifie le transfert des médicaments, surtout celui des médicaments liposolubles à transfert rapide. Le placenta est le siège de biotransformations puisqu'il possède une activité enzymatique mais son métabolisme influe peu sur le transfert des médicaments en général, en dehors des corticoïdes.
- Des facteurs maternels et fœtaux : liaison protéique et pH sanguin pour les raisons expliquées précédemment.(52)(53)

c) Circulation fœtale

Les médicaments arrivent au fœtus par la veine ombilicale et peuvent shunter le foie. Ainsi jusqu'à 60% de la dose ayant traversé le placenta peuvent arriver directement dans la veine cave inférieure. Il existe aussi un shunt au niveau des poumons. De ce fait, et en raison de l'immaturité de la barrière hémato-encéphalique, une quantité plus importante de médicament que chez l'adulte parvient généralement au cerveau fœtal.(52,54)

II.3.2.3 Intervalle thérapeutique

Il semble que les baisses de concentrations sériques rencontrées au cours de la grossesse sont fortement variables selon l'antiépileptique et la femme et sont la conséquence de deux principaux mécanismes :

- L'induction enzymatique, en particulier des UGT
- D'une clairance rénale accrue.

La diminution de la liaison protéique a un impact moindre puisque celle-ci affecte peu les fractions libres.

L'usage du suivi thérapeutique pharmacologique en routine chez la femme enceinte et l'ajustement systématique des doses basé uniquement sur une chute des concentrations sériques, avec les risques que cela implique pour le fœtus, sont discutés.

Cependant il peut s'avérer important particulièrement chez les femmes qui, avant la grossesse, prennent la plus petite dose efficace et lorsque l'antiépileptique prescrit expose à une grande variabilité intra ou interindividuelle.(46)

Des intervalles de référence destinés à guider l'interprétation des concentrations en en antiépileptiques ont été fixés. Un intervalle de référence est défini par une limite inférieure correspondant à la concentration sérique en dessous de laquelle une réponse thérapeutique est peu probable de se produire, et une limite supérieure correspondant à la concentration sérique au delà de laquelle une toxicité est très susceptible de se manifester. Mais du fait des variations individuelles, de nombreux patients peuvent atteindre des bénéfices thérapeutiques en dehors de ces valeurs ou présenter des manifestations de toxicité à l'intérieur de cet intervalle. C'est pour cela que la concentration thérapeutique individuelle, qui correspond à la concentration associée à une réponse optimale pour un patient donné, a une plus grande utilité que l'intervalle de référence lorsqu'il s'agit d'interpréter différentes concentrations en antiépileptique chez un même patient. La réponse optimale correspond à l'obtention d'un contrôle des crises avec le moins d'effets indésirables possible. Il peut en exister plusieurs qui vont donc définir un intervalle thérapeutique individuel, le but étant de définir la plus petite concentration thérapeutique individuelle conduisant à la réponse optimale. Il est préférable de se baser sur deux valeurs de concentration en antiépileptique obtenues à différents moments une fois cette réponse atteinte. Cela ne pourra être fait qu'après une période d'observation plus ou moins longue selon la fréquence de récurrence des crises, permettant de s'assurer que le contrôle des crises a bien été obtenu. Cette notion de concentration thérapeutique individuelle est utilisable en supposant que la relation entre la concentration en antiépileptique et la réponse reste stable dans le temps chez le patient. (50)

II.3.2.4 Suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique aura une véritable pertinence pendant la grossesse lorsqu'auparavant cette concentration aura pu être déterminée. En effet, si la concentration en antiépileptique pendant la grossesse devient inférieure à cette valeur alors on peut supposer qu'elle est infra-thérapeutique et donc qu'une augmentation des doses est nécessaire.

Mais dans le cas où les patientes sont contrôlés d'emblée après le premier dosage prescrit, difficile de savoir si un dosage inférieur et donc une concentration inférieure permettrait de conduire à la même réponse.

Au vu de la difficulté à prévoir les modifications pharmacocinétiques qui peuvent varier considérablement d'une femme à l'autre pour un même antiépileptique, le suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé pendant la grossesse.(46)

II.4 Influence de l'épilepsie sur la grossesse

II.4.1 Complications obstétricales

Les risques de complications obstétricales chez les femmes épileptiques ont été évalués dans plusieurs études.

Une méta-analyse réalisée à l'initiative de l'Académie Américaine de Neurologie et de la Société Américaine de l'Épilepsie en 2009 a conduit aux conclusions suivantes : (45)

- Un risque significativement augmenté du taux d'accouchement par césarienne peut-être exclu, une augmentation modérée est probable
- Il n'existe pas d'argument suffisant permettant d'affirmer ou de réfuter une augmentation du risque de prééclampsie et du risque d'hypertension induite par la grossesse
- Un risque significativement augmenté d'hémorragies en fin de grossesse est exclu
- Selon toute probabilité, il n'y a pas de risque augmenté de contractions, travail et accouchement prématurés sauf en cas de tabagisme associé
- Les données sont insuffisantes pour conclure sur le risque d'avortement spontané.

Deux articles plus récents font état d'un risque de complications obstétricales majoré d'environ 2% : hypertension gravidique et pré-éclampsie, hémorragies pendant la grossesse et en post-partum, accouchement par césarienne, prématurité, retard de croissance intra-utérin notamment.(55)

Quoi qu'il en soit il apparaît que si le risque de complications obstétricales était augmenté chez les femmes épileptiques par rapport à la population générale, ce risque resterait modéré.

II.4.2 <u>Impact des crises épileptiques au cours de la grossesse</u>

L'épilepsie elle-même ne semble pas représenter un risque malformatif. Cependant les crises épileptiques survenant durant la grossesse et l'accouchement ne sont pas dénuées d'effets. Les crises généralisées tonico-cliniques entraînent une modification de l'équilibre acido-basique maternel : l'activité musculaire intense ayant lieu durant les convulsions occasionne une libération importante d'acide lactique qui conduit à une acidose. Tout semble indiquer que le fœtus se retrouve lui aussi rapidement en acidose. Hypoxie fœtale et bradycardie sont retrouvées chez le fœtus. Celles-ci se constatent aussi en cas de crises focales avec altération de la conscience.

Diverses études ont permis d'observer que les effets immédiats des crises épileptiques ont des conséquences à plus long terme du point de vue neurodéveloppemental. En effet, des déficits cognitifs et des troubles de l'attention ont été constatés chez les enfants. Les expérimentations chez le rat ont mis en évidence des déficits moteurs et des altérations du comportement social.

Le nombre de crises paraît avoir une importance puisque la survenue de 5 crises tonico-cloniques au moins a été associée à la présence de déficits cognitifs supérieurs avec un QI verbal moindre en comparaison aux autres types de crises ou à des fréquences plus faibles.

De plus, les crises épileptiques peuvent être à l'origine de traumatismes, en cas de chute notamment, pouvant aller jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital de la mère ou du fœtus.(56,57)

II.4.3 Impact des antiépileptiques sur la descendance

II.4.3.1 Des risques différents selon le terme

a) Les périodes du développement embryofœtal

Les risques d'une prise médicamenteuse au cours de la grossesse sont différents selon le terme. À ce titre, on va distinguer trois périodes :

- La période péri-implantatoire qui s'achève au 12^{ème} jour environ après la conception, caractérisée par la loi du « tout ou rien » : c'est à dire mort embryonnaire ou absence d'effet du médicament
- La période embryonnaire proprement dite qui débute au 13^{ème} jour et se termine au 56^{ème} jour après la conception au cours de laquelle a lieu l'organogénèse. C'est au cours de cette période que les risques malformatifs sont les plus importants. Les médicaments favorisant l'apparition de malformations sont dits tératogènes
- La période fœtale qui s'étend de la fin du 2^{ème} mois à l'accouchement. Une agression pendant la vie fœtale peut, selon la toxicité de l'agent, avoir des conséquences sur la croissance ou sur la maturation histologique ou encore conduire à des anomalies fonctionnelles ou une cancérogénèse à distance. On va alors parler d'effet fœtotoxique.(58)

Enfin une exposition médicamenteuse en fin de grossesse peut conduire à des manifestations de toxicité directe du médicament chez le nouveau-né jusqu'à élimination de son organisme, c'est ce que l'on appelle le risque néonatal.

b) Risque tératogène

b) 1 Malformations majeures

Dans la population générale, il est estimé que 2 à 3% des enfants présentent une malformation congénitale majeure à la naissance. Une malformation congénitale majeure (MCM) est généralement définie comme une anomalie d'une structure anatomique essentielle qui interfère de façon importante avec sa fonction et/ou qui nécessite une intervention majeure.(40)

Pour faciliter leur recueil, les malformations congénitales sont codées de façon standardisée par l'Organisation Mondiale de la Santé selon la Classification Internationale des Maladies dont la dernière révision date de 2008.(59)

Le risque malformatif est plus élevé si l'on tient compte des malformations mises en évidence après la période néonatale. Les causes médicamenteuses ne représenteraient que 4 à 5% des cas. Chez les femmes épileptiques non traitées on retrouve des taux similaires à ceux de la population générale. En revanche chez les femmes épileptiques traitées, le risque de MCM est multiplié par 2 ou 3, allant de 4 à 7% selon les études.(58)(56) Les malformations mineures affectent elles 6 à 20% des enfants exposés aux AE in utéro soit environ 2 fois plus que dans la population générale. Ce sont le plus souvent des anomalies cranio-faciales et une hypoplasie des phalanges distales et des ongles.(60)

Les malformations majeures les plus courantes chez les enfants exposés aux antiépileptiques sont similaires à celles retrouvées dans la population générale :

- Anomalies cardiaques : communication interauriculaire, communication interventriculaire, persistance du canal artériel, sténose pulmonaire, coarctation de l'aorte, tétralogie de Fallot
- Fentes labiales et palatines
- Anomalies urogénitales avec communément des hypospadias glandulaires
- Anomalies du tube neural comprenant la spina bifida.

Cependant les anomalies du tube neural surviennent dans une proportion plus importante.(40,56)

b) 2 Variabilité du potentiel tératogène

b) 2.1 Selon les molécules utilisées

Le potentiel tératogène varie d'un antiépileptique à l'autre en terme de prévalence mais aussi de profils de malformations. Les taux de malformations majeures associés aux diverses thérapies sont variables selon les registres, néanmoins certaines tendances émergent :(61,62)

- En monothérapie, le valproate est associé au taux le plus élevé de malformations majeures, c'est donc l'antiépileptique le plus tératogène. Le taux varie de 6,7% à 13,8% pour les 4 registres majeurs cités précédemment : EURAP, NAAPR, APR et registre de Grande-Bretagne. Il est de 10,73% dans une méta-analyse de 2008. (62)

Overall rates (%) of major congenital malformations	(mulformed lovescad) for different monethersel	as Data from different prospective registers

Source	General population	Untreated epilepsy	Valproate	Carbamazepine	Lamotrigine	Phenobarbital	Phenytoin	Levetiracetam	Oxcarbazepine	Topiramate
EURAP [19]			9.7% (98/1010	5.6% (79/1402	2.9% (37/1280)	7.4% (16/217)	5.8% (6/103)	1.6% (2/126)	3.3% (6/184)	6.8% (5/73)
NAAPR [20]		1.1% (5/442)	9.3% (30/323)	3.0% (31/1033)	1.9% (31/1562)	5.5% (11/199)	2.9% (12/416)	2.4% (11/450)	2.2% (4/182)	4.2% (15/359)
UKIre [21–23]			6.7% (82/1220)	2.6% (43/1657)	2.3% (49/2098)		3.7% (3/82)	0.7% (2/304)		4.3% (3/70)
AUS [25]		3.3% (5/153	13.8% (35/253)	5.5% (19/346)	4.6% (14/307)		2.4% (1/41)	2.4% (2/84)	5.9% (1/17)	2.4% (1/42)
NMBR [4]	2.9%	2.8%	6.3% (21/333)	2.9% (20/685)	3.4% (28/833)	7.4% (2/27)		1.7% (2/118)	1.8% (1/57)	4.2% (2/48)
SMBR* GSK [12]	2.1%		4.7% (29/619)	2.7% (38/1430)	2.9% (32/1100) 2.2% (35/1558)		6.7% (8/119)	(0/61)	3.7% (1/27)	7.7% (4/52)

Figure 2 : Taux de MCM (en %) par type de monothérapie, issus de divers registres de grossesses prospectifs (61)

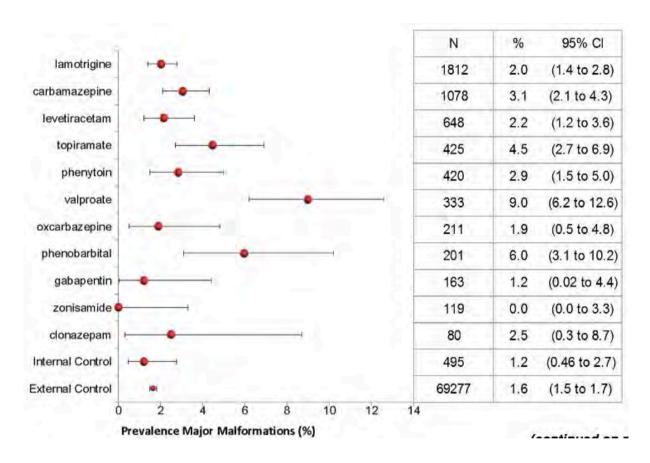


Figure 3 : Comparaison des taux de malformations associées à divers antiépileptiques utilisés en monothérapie(63)

 La polythérapie augmente le risque de malformations majeures. Les taux de malformations dépendent des AE utilisés. L'importance du risque semble plus dépendre du degré d'exposition au valproate que du nombre de médicaments.(64)

Les antiépileptiques les plus étudiés et pour lesquels sont recensés les plus grands nombres d'expositions sont : le valproate, la carbamazépine et la lamotrigine.

Carbamazépine

Alors que des études récentes font état d'un risque de MCM proche de celui de la population générale, des risques augmentés de spina bifida, de malformations cardiaques, d'hypospadias et de fentes labiales ou palatines ont été rapportés. Quoi qu'il en soit, les possibles risques de malformations spécifiques de la carbamazépine doivent être considérés en gardant à l'esprit que le risque malformatif, toutes MCM confondues est relativement faible.

Lamotrigine

La lamotrigine est créditée d'un taux de MCM avoisinant celui de la population générale, du même ordre que le risque de la carbamazépine. Néanmoins, le registre Nord-Américain rapporte un taux anormalement élevé de fentes palatines et labio-palatines isolées (non syndromiques) qui est 10 fois plus grand que dans le groupe de comparaison composé d'enfants non exposés. Cette tendance n'est pas confirmée par les autres registres y compris le registre international des grossesses exposées à la lamotrigine (The lamotrigine pregnancy registry) mis en place par la laboratoire GlaxoSmithKline qui la commercialise sous le nom de LAMICTAL[®] en France. Il fait état d'un taux malformatif de 2,2% sur 1558 expositions.(65)

Phénobarbital et phénytoïne

Les taux de malformations avec le phénobarbital et la phénytoïne sont basés sur un petit nombre d'expositions dans la plupart des registres. Les risques malformatifs de ces deux médicaments semblent se situer entre celui du valproate d'une part et celui de la lamotrigine et de la carbamazépine d'autre part. Le phénobarbital pourrait augmenter spécifiquement la prévalence des malformations cardiaques.

Nouveaux AE

Excepté pour la lamotrigine, nous disposons actuellement de peu de données concernant la tératogénicité des nouveaux antiépileptiques, basées sur une faible quantité de grossesses exposées. Le risque tératogène du lévétiracétam serait faible et avoisinerait celui de la lamotrigine et de la carbamazépine. Le topiramate paraît être associé à un risque supérieur avec une proportion élevée de fentes labiales. Ces résultats sont insuffisants pour pouvoir en tirer des conclusions. C'est d'autant plus le cas pour la gabapentine, la prégabaline, le zonisamide et le lacosamide.(61)

b) 2.2 Effet dose-dépendant

Concernant le risque tératogène, un effet dose-dépendant a été mis en évidence pour divers AE.

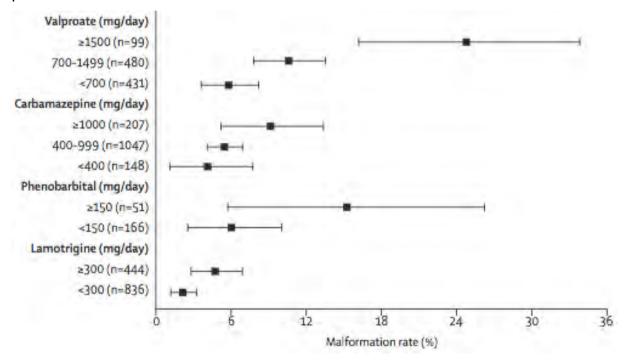


Figure 4 : Taux de MCM à l'âge de 1 an associés diverses monothérapies, en fonction de la dose (64)

L'effet dose-dépendant du valproate a été mis en évidence dans les quatre registres majeurs cités plus haut avec un risque fortement augmenté au delà d'environ 1000 mg par jour. L'effet dose-dépendant a été évoqué pour la lamotrigine et la carbamazépine avec des taux de MCM plus faibles pour des doses de lamotrigine inférieures à 300 mg/jour et de carbamazépine inférieures à 400 mg/jour. Dans le registre international des grossesses exposées à la lamotrigine, l'effet-dose dépendant n'est cependant pas retrouvé.(40)(61)(64)

b) 2.3 Susceptibilité individuelle

Des grossesses avec une exposition similaire en terme de type d'antiépileptique(s) et de dose(s) vont avoir différentes issues, certaines aboutissant à des MCM, d'autres se déroulant sans événement particulier. Ceci révèle une susceptibilité individuelle concernant les effets tératogènes des antiépileptiques. Des facteurs génétiques sont impliqués: EURAP a montré que les antécédents parentaux de MCM étaient un important facteur de risque de MCM chez l'enfant avec un OR de 4,4 (95%Cl 2.1–9.2). Le registre Australien a quant à lui observé que les femmes traitées par AE au premier trimestre, qui ont donné naissance à un enfant malformé à l'issue de la première grossesse ayant été inscrite dans le registre, ont un risque accru de donner naissance à un enfant malformé à la grossesse suivante si la thérapie est la même. Il est de 35,7% contre 3,1% chez les femmes qui ont eu un enfant malformé à la seconde grossesse alors que l'enfant issu de la grossesse précédente ne l'était pas. (66,67)

c) Fœtotoxicité

c) 1 Apoptose neuronale

Les études animales ont montré que l'exposition fœtale à certains antiépileptiques, à des doses inférieures à celles qui donnent lieu à des malformations structurelles, peut conduire à des déficits cognitifs et comportementaux, altérer la neurobiochimie et réduire le poids du cerveau. Des déficits similaires ont été constatés au cours des études menées chez l'humain. Les mécanismes expliquant la façon dont les antiépileptiques affectent le développement neurologique demeurent mal connus mais les modèles animaux suggèrent que l'apoptose neuronale et les troubles de la synaptogénèse sont quelques uns de ces mécanismes.

Les antiépileptiques tels que le clonazépam, le diazépam, le phénobarbital, la phénytoïne, le vigabatrin et le valproate, connus pour induire l'apoptose neuronale dans le cerveau immature du rat, semblent affecter le neurodéveloppement de façon plus sévère. Cet effet est dose-dépendant, se produit à des taux sanguins thérapeutiques et ne nécessite qu'une exposition brève.(68)

c) 2 Déficit neurodéveloppemental

c) 2.1 Définition

Un déficit neurodéveloppemental se caractérise soit par un déficit spécifique soit par un ensemble de déficits qui concerne les compétences cognitives, motrices et sociales. Il peut être transitoire et se résorber lorsque l'enfant grandit ou persister à l'âge adulte.(69) Les capacités sont évaluées à l'aide d'échelles qui comprennent plusieurs catégories de tests.

c) 2.2 Troubles cognitifs

La cognition est principalement évaluée par le biais de la mesure du quotient intellectuel (QI). Le QI global est obtenu en combinant les QIs qui correspondent spécifiquement à chaque domaine d'aptitude évalué. Le QI global est dit homogène si les QI des différents domaines sont similaires. On distingue le plus souvent le QI verbal qui évalue les connaissances de la langue et la compréhension et le QI non verbal qui est plutôt basé sur le raisonnement et la logique. Les échelles d'intelligence de Wechsler sont parmi les plus utilisées. Il en existe 3 qui concernent des tranches d'âge différentes : 2 à 7 ans, 6 à 16 ans, au delà de 16 ans.

Les connaissances actuelles laissent penser que tous les antiépileptiques ne sont pas concernés du point de vue des troubles neurodéveloppementaux.

La cognition n'est probablement pas diminuée chez les enfants nés de mères épileptiques qui n'ont pas été exposés aux antiépileptiques in utéro.

Là encore le valproate est l'antiépileptique associé aux retards les plus importants. Les scores verbaux pourraient être plus sélectivement impliqués.(70)

Il a été mis en évidence que le QI de l'enfant est fortement corrélé au QI de la mère. Ceci a aussi été constaté en cas d'exposition à la lamotrigine, à la carbamazépine et à la phénytoïne mais pas en cas d'exposition au valproate, ce qui suggère que l'exposition fœtale au valproate perturbe cette forte association.

L'étude prospective observationnelle NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) regroupe les données de 25 centres de l'épilepsie aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne. Son objectif est de comparer les capacités neurodéveloppementales des enfants exposés à chacune des 4 monothérapies suivantes : lamotrigine, carbamazépine, phénytoïne et valproate. Pour évaluer les capacités cognitives, le QI moyen pour chaque antiépileptique a été calculé sur un groupe total de 224 enfants de 6 ans. Ils ont été comparés après avoir été ajustés pour le QI maternel, la dose d'antiépileptique, la supplémentation périconceptionnelle en folates et l'âge gestationnel à l'accouchement. Le QI le plus faible est retrouvé pour l'exposition au valproate avec une différence de 8 à 11 points par rapport aux autres monothérapies dont les QI moyens sont similaires.(71)

Certaines études ont montré des déficiences neurodéveloppementales associées à l'utilisation du phénobarbital et de la phénytoïne. Les études sur la carbamazépine montrent des résultats contradictoires mais la plupart des informations disponibles suggèrent que des déficits cognitifs majeurs ne sont pas attendus. Un effet dose-dépendant a cependant été mis en évidence concernant la diminution des capacités verbales en comparaison aux capacités non verbales.

La polythérapie est responsable d'une réduction plus grande des capacités cognitives que la monothérapie particulièrement lorsqu'elle comporte le valproate.(70)

c) 2.3 Troubles comportementaux

Bien que moins étudiés que les déficits cognitifs, des troubles comportementaux plus fréquents ont été retrouvés chez les enfants exposés aux antiépileptiques in utéro. Ces troubles peuvent entraîner des comportements perturbateurs, agressifs, de pauvres relations sociales, des difficultés scolaires et une incapacité à développer des compétences adaptatives adéquates.(72)

Une exposition au 3^{ème} trimestre de grossesse semble la plus néfaste d'un point de vue neurodéveloppemental. (40)

Le groupe d'étude du neurodéveloppement de Liverpool et Manchester a publié en 2008 un article relatif au comportement adaptatif, défini comme l'ensemble des habiletés conceptuelles, sociales et pratiques apprises par la personne et qui lui permettent de fonctionner au quotidien.(73) Il compare sur ce point les résultats de 242 enfants nés de mères épileptiques: 110 exposés au valproate, à la carbamazépine ou à la phénytoïne en monothérapie, 52 exposés à des polythérapies avec ou sans valproate, et 80 non exposés aux antiépileptiques.

Il conclut que l'exposition fœtale au valproate, que ce soit en monothérapie ou en polythérapie, expose à un risque plus important de faibles capacités concernant les comportements adaptatifs et en particulier dans les domaines de la socialisation et des tâches de la vie quotidienne. De plus, il apparaît que le QI de l'enfant est un facteur prédictif du niveau de comportement adaptatif.(72)

Une augmentation notable de troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité et de troubles du spectre autistique a été constatée chez les enfants nés de mères épileptiques exposés au valproate. Les troubles du spectre autistique se caractérisent par des altérations significatives dans 2 domaines :

- Des déficits persistants au niveau de la communication et de l'interaction sociale
- Des comportements, activités et intérêts restreints ou répétitifs.

Il sont présents très tôt et causent des difficultés significatives dans la vie quotidienne. La déficience intellectuelle n'est pas systématique.

Les chercheurs ne sont pas unanimes : entre 25 et 75% des personnes présentant un trouble du spectre autistique auraient une déficience intellectuelle. Les troubles du spectre autistique touchent environ 1% de la population à travers le monde.(74)

c) 2.4 Troubles moteurs

Ce groupe d'étude a aussi constaté une diminution des capacités motrices chez les enfants exposés au valproate et, dans une moindre mesure, à la carbamazépine avec des effets dose-dépendants. Pour la phénytoïne et la lamotrigine, des QI maternels élevés sont associés à de meilleurs scores moteurs.

La plupart des enfants ayant un déficit intellectuel ou d'apprentissage après exposition à des AE présente aussi des dysmorphies faciales, constituant le syndrome de l'anticonvulsivant. Le développement du cerveau étant intimement lié au développement du complexe cranio-facial, cette connexion dysmorphies faciales/problèmes neurodéveloppementaux semble logique.(75)

d) Syndrome de l'anticonvulsivant

L'exposition fœtale à divers antiépileptiques est associée à des syndromes fœtaux uniques regroupés sous l'expression de syndrome fœtal de l'anticonvulsivant. Elle qualifie une combinaison de malformations majeures, d'anomalies mineures, de dysmorphies faciales et parfois de troubles du neurodéveloppement (d'ordre cognitif et comportemental principalement). On peut aussi retrouver des symptômes de sevrage néonatal et des problèmes médicaux particuliers (strabisme, hyperlaxité articulaire, etc).

Certains traits faciaux peuvent se retrouver chez les enfants non exposés, ce qui montre que beaucoup de ces caractéristiques peuvent être considérés comme faisant partie de la variation normale et que le diagnostic de syndrome de l'anticonvulsivant est difficile à faire sur la seule base des traits du visage. Ce ne sont pas les dysmorphies prises individuellement mais l'ensemble de celles-ci qui aide au diagnostic. Certains traits faciaux se retrouvent dans plusieurs syndromes : épicanthus, hypertélorisme, hypoplasie des phalanges distales et des ongles, arrête nasale basse ou large. La dysmorphie faciale devient moins visible avec l'âge.

Le syndrome de l'anticonvulsivant concerne principalement le VPA avec dans ce cas des troubles neurodéveloppementaux, mais il a aussi été décrit pour la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital. (56,64,76)

e) Valproate : l'antiépileptique le plus tératogène et fœtotoxique

Le VPA occupe une place majeure dans l'arsenal thérapeutique des neurologues. Il est commercialisé pour la première fois avec une indication dans l'épilepsie en 1967 et devient rapidement un traitement de première intention.

Le VPA est l'AE le plus tératogène et fœtotoxique connu à ce jour.

Alors que l'Association d'aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anticonvulsivant (APESAC), association agrée par le ministère de la Santé, dénonce publiquement depuis 2011 les risques d'une exposition durant la grossesse, des mesures destinées à limiter ces risques ont été prises par les autorités de santé à partir de 2014 en France. À la suite d'un arbitrage européen au cours de l'année 2014 concernant l'utilisation du VPA chez les filles et les femmes en âge de procréer, l'ANSM informe les professionnels de santé, dans une lettre datée du 26/05/2015, des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de VPA qui s'appliquent aux filles, adolescentes, femmes en âge de procréer. Pour cette population, les spécialités à base de VPA nécessitent désormais une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie selon l'indication, qui requiert au préalable le recueil d'un accord de soin après information de la patiente ou de son représentant légal. (ANNEXE 5)

La présentation de la prescription initiale annuelle par un spécialiste et de l'accord de soin signé est obligatoire pour toute délivrance de VPA à la pharmacie. Depuis le 1^{er} mars 2017, sur les boîtes des spécialités contenant du VPA figure un pictogramme alertant sur un risque pendant la grossesse.(77) (ANNEXE 6)

Une enquête pénale a été ouverte en octobre 2015 par le Parquet de Paris à la suite de plusieurs plaintes déposées contre X. Elle est toujours en cours. L'Assemblée Nationale a quant à elle validé en novembre 2016 la création d'un fonds d'indemnisation pour les victimes du VPA.

Le VPA est un médicament de référence dans le traitement des épilepsies, incontournable pour certains patients atteints notamment d'épilepsie idiopathique.

Il n'est pas question d'interdire sa commercialisation mais de restreindre son utilisation dans la population féminine afin d'éviter une exposition pendant la grossesse.(78)

f) Lamotrigine : l'antiépileptique de choix pendant la grossesse

Les données concernant l'utilisation de la LTG chez la femme enceinte son très nombreuses et rassurantes.

Le taux de MCM est proche de celui de la population générale et cet AE n'est pas tératogène chez l'animal. De plus, la LTG n'est pas connue pour engendrer de déficits neurodéveloppementaux.

Par conséquent, la LTG est l'AE à privilégier lorsqu'une grossesse est envisagée.(79)

g) Autres antiépileptiques

Si la LTG n'est pas adaptée, on pourra utiliser en priorité le lévétiracétam, la phénytoïne ou l'oxcarbazépine. Viennent ensuite la gabapentine et la carbamazépine.

L'utilisation des autres nouveaux AE pour lesquels on dispose encore de peu d'informations vient après.(79)

II.4.3.2 Mécanismes de la tératogénèse et de la fœtotoxicité des antiépileptiques

Les mécanismes par lesquels les antiépileptiques exercent leurs effets tératogènes sont mal connus.

Tout d'abord les AE peuvent être toxiques du fait de leurs mécanismes d'action : les neurotransmetteurs GABA et NMDA modulent la migration neuronale et l'utilisation de médicaments qui agissent sur leurs récepteurs peuvent altérer cette migration. Si le GABA est inhibiteur dans le cerveau adulte, il excite les neurones immatures. Certains antiépileptiques, agonistes GABA, exercent donc des effets délétères sur la migration.

Les AE ou leurs métabolites peuvent avoir un impact direct sur des voies de régulation majeures du développement, à ce titre il est possible de citer 2 exemples :

- La voie de signalisation WNT joue un rôle majeur dans la programmation des cellules souches vers la différenciation ou la prolifération. Elle permet l'activation de gènes de transcriptions par le biais d'une protéine appelée β-caténine. Certaines altérations de cette voie déterminent des pathologies congénitales. Le VPA est connu pour la perturber. Les analogues au VPA qui n'interagissent pas avec cette voie n'ont pas montré d'effet tératogène alors que d'autres molécules qui elles interfèrent, conduisent à des effets tératogènes similaires à ceux du VPA
- Plusieurs antiépileptiques inducteurs enzymatiques sont connus pour inhiber le métabolisme des folates essentiels pour la synthèse ADN.

De plus, le polymorphisme C677T de la méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) réduit les concentrations plasmatiques en folates et est associé, dans la population générale, à une augmentation du risque de MCM, notamment d'anomalies du tube neural. La MTHFR catalyse la réduction du 5-10 méthylènetétrahydrofolate en 5 méthyltétrahydrofolate qui intervient dans la voie de méthylation de l'ADN. Elle peut modifier l'expression des gènes de l'embryon en développement et conduire à des malformations. Cette constatation suggère l'antagonisme à l'acide folique comme étant un mécanisme tératogène. Parmi les femmes traitées, le risque est aussi augmenté chez celles qui présentent le polymorphisme C677T. (56,80,81)

II.4.3.3 Syndrome hémorragique du nouveau-né

Une augmentation du risque de maladie hémorragique du nouveau-né en cas d'exposition aux antiépileptiques in utéro a été évoquée. Les AE inducteurs enzymatiques sont suspectés d'engendrer une carence en vitamine K chez le nouveau-né. Cependant, l'AAN souligne dans ses recommandations émises en 2009 que les données actuelles ne permettent pas d'affirmer que ce risque soit effectivement majoré.

De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez des nouveaunés exposés au VPA in utéro. Celui-ci doit être distingué du déficit en vitamine K. Il est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. (40,82,83)

II.4.3.4 Imprégnation et sevrage

Durant la vie intra-utérine, c'est l'organisme maternel qui élimine les médicaments et leurs métabolites qui sont parvenus jusqu'au fœtus. À la naissance, le nouveau-né doit les éliminer seul alors que ses fonctions métaboliques et excrétrices sont immatures. En cas de traitement prolongé de la mère par AE jusqu'à la naissance, il peut présenter des signes d'imprégnation tels que sédation, détresse respiratoire, troubles de la succion, irritabilité. Ces signes peuvent persister pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines en fonction de la ½ vie du médicament, qui est allongée chez le nouveau-né. Par ailleurs un syndrome de sevrage est possible même en l'absence de signes d'imprégnation. Il peut se manifester par une agitation, des tremblements, une hyperexcitabilité. Ces phénomènes ont surtout été décrits pour les benzodiazépines et le phénobarbital.(58,60)

II.4.4 Transmission de l'épilepsie

Le risque, pour la femme épileptique, de transmettre l'épilepsie à son enfant est faible. Ce risque existe lorsque la femme est atteinte d'une forme d'épilepsie à caractère génétique, héréditaire, mais c'est une situation rare.(38)

II.5 Minimisation des risques

Du fait des risques auxquels expose la survenue d'une grossesse chez la femme épileptique, il est nécessaire de la planifier. Cela permettra de réévaluer le traitement s'il y a lieu et d'organiser au mieux sa prise en charge.

Il est donc nécessaire que toute femme en âge de procréer qui bénéficie d'un traitement AE dispose jusque là d'une contraception efficace.

II.5.1 Contraception

Les œstrogènes et progestatifs sont métabolisés au niveau hépatique, principalement par le CYP450 de type 3A4. Certains antiépileptiques étant inducteurs de ces enzymes, ils vont augmenter le métabolisme de certains contraceptifs hormonaux et ainsi diminuer leur efficacité et exposer à un risque accru de grossesse. Les antiépileptiques ayant un important effet inducteur enzymatique sont : la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine et la primidone. Le felbamate, le topiramate, et l'oxcarbazépine ont un effet inducteur enzymatique moindre.

De ce fait, les pilules contraceptives, qu'elles soit oestro-progestatives ou progestatives sont déconseillées lors de l'utilisation d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Il en va de même pour d'autres méthodes hormonales telles que les patchs, l'implant et l'anneau. Si toutefois un contraceptif oral est prescrit il est recommandé qu'il contienne au moins 50 µg d'éthinylœstradiol.

Concernant le topiramate, pour des doses journalières inférieures à 200 mg, l'efficacité d'un contraceptif oral dosé à au moins 35 µg d'éthinylœstradiol n'est pas significativement diminuée.(84)

Outre le fait que l'efficacité de la contraception hormonale peut être réduite, il a été mis en évidence une diminution de la concentration plasmatique de certains antiépileptiques liée aux œstrogènes. Ce phénomène a été principalement étudié pour la lamotrigine, dont la concentration plasmatique peut diminuer de 40 à 60%, mais d'autres antiépileptiques tels que le valproate et l'oxcarbazépine paraissent également concernés.

Les contraceptifs à privilégier dans le cas du traitement par antiépileptiques inducteurs enzymatiques sont les contraceptifs à action locale :

- Les dispositifs intra-utérins au cuivre, cuivre et argent ou encore libérant un progestatif
- Les méthodes barrières telles que les préservatifs, diaphragmes et capes cervicales.

Les injections de médroxyprogestérone tous les 3 mois ne semblent pas être affectées non plus mais peuvent être à l'origine d' effets indésirables qui n'en font pas une contraception de première intention (ex :diminution de la densité osseuse, difficulté de retour à la fertilité après arrêt).(85)(86)(84)

Bien que les hormones œstrogéniques et progestatives aient une influence sur la survenue des crises épileptiques, l'aggravation des crises par l'utilisation d'une contraception hormonale est controversée.(85)

Une diminution de la couverture antiépileptique expose au risque de réapparition ou d'augmentation de la fréquence des crises. Quant à la baisse de l'efficacité de la contraception, elle expose à la survenue d'une grossesse non planifiée avec un risque de malformations congénitales et/ou de retards neurodéveloppementaux potentiellement fortement augmenté par rapport à la population générale.

D'où l'importance de bénéficier, pour les patientes traitées par AE, d'une contraception adaptée.

II.5.2 Consultation pré-conceptionnelle

Il est nécessaire que le prescripteur aborde le thème de la grossesse avec toute patiente épileptique qui entre dans l'âge de la procréation. Elle doit être prévenue de l'importance, le moment venu, de planifier sa grossesse afin de minimiser les différents risques particuliers à la femme enceinte épileptique.

II.5.2.1 Réévaluation du traitement antiépileptique

Lorsqu'un désir de grossesse est formulé, il faut :

Réévaluer la nécessité ou non de maintenir un traitement AE

- Adapter le traitement si un arrêt n'est pas envisageable ; l'intérêt ici est de trouver le traitement qui permettra d'équilibrer le mieux possible l'épilepsie tout en faisant courir le risque le plus faible à l'enfant avec :
 - Le remplacement des molécules à fort potentiel tératogène ou fœtotoxique notamment du VPA
 - Une réduction au maximum du nombre d'AE
 - Du fait du caractère dose-dépendant de la tératogénicité, avéré ou suspecté pour bon nombre d'AE, une réduction de la posologie du ou des AE employé(s) à la dose minimale efficace
 - Un fractionnement des doses ou l'utilisation de formes à libération prolongée pour éviter les pics plasmatiques
 - Une monothérapie à dose minimale efficace constitue l'option idéale.

Il n'est pas toujours possible de remplacer le VPA. Dans ce cas, une grossesse reste possible. La dose doit être réduite au maximum. La grossesse est alors placée sous étroite surveillance afin de détecter une éventuelle malformation le plus tôt possible et d'adapter la prise en charge.

Après optimisation du traitement, un dosage des taux plasmatiques en AE est recommandé avant la conception qui, idéalement, devra être envisagée 6 mois à 1 an après, délai permettant d'apprécier au mieux l'efficacité du traitement. Ces valeurs de références serviront de point de comparaison aux taux plasmatiques dosés en cours de grossesse pour décider d'une éventuelle modification des doses en AE.

La patiente doit être informée que la grossesse peut occasionner une déstabilisation de l'épilepsie dans le sens d'une augmentation de la fréquence des crises, de part les modifications qui s'opèrent chez la femme enceinte, notamment hormonales et métaboliques, ainsi que du fait des modifications de la cinétique des médicaments. Elle doit être sensibilisée à l'importance d'une bonne observance, ce qui passe par une information claire sur les conséquences éventuelles de la survenue de crises épileptiques mais aussi de l'état actuel des connaissances concernant les risques tératogènes et fœtotoxiques principalement. (87)(88)

II.5.2.2 Supplémentation vitaminique

La supplémentation en acide folique de la future mère a montré son efficacité dans la prévention des anomalies du tube neural dans la population générale et chez les femmes considérées à haut risque en raison d'anomalies de ce type dans des grossesses précédentes. Il n'y a cependant pas de preuves suffisantes qu'une supplémentation réduise le sur-risque chez la femme traitée par AE. Néanmoins, la supplémentation folique reste recommandée chez toutes les femmes enceintes à la dose minimum de 0,4 mg par jour au moins un mois avant la conception et durant le premier trimestre de grossesse.(82)

II.5.2.3 Conseils d'hygiène de vie

- Alimentation et activité physique: Le surpoids et l'obésité étant associés à un taux important de complications materno-fœtales, conseiller une alimentation équilibrée et la pratique d'une activité physique régulière adaptée. La surveillance du poids est d'autant plus importante du fait de la prise d'un traitement médicamenteux, en l'occurrence AE.
 - Des informations concernant les risques infectieux alimentaires doivent aussi être donnés.
- Alcool, tabac et autres drogues: Insister sur les risques d'une consommation pendant la grossesse et proposer des solutions de sevrage aux femmes qui le nécessitent. Ceci est d'autant plus important que l'alcool et les drogues peuvent favoriser les crises épileptiques.
- Risques professionnels: Identifier les situations à risque et une éventuelle exposition à des agents tératogènes.
- Précarité, vulnérabilité: Rechercher des situations de précarité ou des facteurs de vulnérabilités pouvant être source de difficultés, et orienter vers des aides adaptées.

II.5.3 Grossesse non planifiée

La décision d'une modification de traitement en cours de grossesse est à prendre au cas par cas mais s'il apparaît envisageable de simplifier le traitement en place, il est plus délicat de substituer une molécule par une autre. En effet le chevauchement des prises expose à un risque accru de malformations congénitales. Il est important aussi de noter que bien souvent lorsqu'une grossesse n'est pas attendue, elle est découverte plusieurs semaines après son début alors que l'organogénèse a déjà eu lieu donc un changement de traitement aura une influence limitée sur la diminution du risque tératogène.

II.5.4 Surveillance de la grossesse

II.5.4.1 Suivi neurologique

Chez la femme enceinte dont l'épilepsie est bien équilibrée, un contrôle trimestriel des taux plasmatiques peut suffire. Un contrôle mensuel paraît plus souhaitable en cas d'épilepsie compliquée; chez les femmes connues pour être sensibles aux faibles modifications de dose ou de concentration en antiépileptique, ou en cas de traitement par lamotrigine, oxcarbazépine ou lévétiracétam, médicaments dont la clairance est très augmentée pendant la grossesse .(50)

Pour les antiépileptiques généralement très liés aux protéines plasmatiques, il est préférable de doser les concentrations libres.

II.5.4.2 Suivi échographique

Trois échographies sont systématiquement proposées aux femmes enceintes : la première entre les 11^{ème} et 13^{ème} SA, la seconde entre les 20^{ème} et 25^{ème} SA et la dernière entre les 30^{ème} et 35^{ème} SA.

Comme pour toutes les grossesses à risques, la femme épileptique peut bénéficier d'échographies supplémentaires selon l'importance du risque.

Une échographie vers les 15^{ème} et 16^{ème} SA permet de détecter une éventuelle AFTN. Entre les 18^{ème} et 20^{ème} SA, on pourra rechercher l'existence d'une fente faciale ou d'une malformation cardiaque.

Le dosage de l'AFP, réalisé entre les 14^{ème} et 17^{ème} SA dans le cadre d'une recherche de trisomie 21, permet aussi de déceler une AFTN lorsque son taux dans le sang maternel est augmenté.(89)(90)

II.5.5 Accouchement

Comme vu précédemment, le risque de complications obstétricales au cours de l'accouchement est tout au plus modérément augmenté. Le risque de crise quant à lui est faible, de 3,5% dans une étude EURAP, et concerne le plus souvent des femmes ayant eu des crises au cours de leur grossesse.(91)

Par conséquent, lorsque les conditions obstétricales le permettent, l'accouchement naturel par voie basse est à privilégier et la péridurale est fortement recommandée.

La survenue de crises étant favorisée par un oubli du traitement, il est primordial que celui-ci soit poursuivi normalement pendant le travail et l'accouchement.(92)

L'HAS recommande que l'accouchement ait lieu dans une maternité où sont présents un pédiatre et un anesthésiste-réanimateur en cas de nécessité de réanimation maternelle et/ou fœtale.(93)

II.5.6 Post-partum

Au cours du post-partum, il existe un risque de recrudescence des crises favorisé par la fatigue, le manque de sommeil et l'oubli du traitement. Il faudra veiller à les limiter.

Si les doses d'AE ont été augmentées au cours de la grossesse, le traitement devra être revu à la baisse après l'accouchement afin d'éviter un potentiel surdosage.(92)

II.5.7 Allaitement

Il existe actuellement peu de données concernant la sécurité d'emploi des AE au cours de l'allaitement. Cependant, du fait de ses bénéfices incontestables, il n'est pas contre-indiqué. Dans un article paru en 2015, il est même encouragé.(94)

La question de l'allaitement doit être discutée avant l'accouchement et la décision doit être le fruit d'une concertation entre la patiente, le neurologue, le gynécologue et le pédiatre.

L'allaitement est à considérer au cas par cas en fonction du désir plus ou moins fort de la mère d'allaiter et du traitement dont elle bénéficie. Si tous les AE sont retrouvés dans le lait maternel, ils passent en quantité plus ou moins importante. De plus, la fréquence et l'importance des effets indésirables chez le nouveau-né varient selon le traitement.

Lorsque l'allaitement est décidé, le nouveau-né bénéficie, selon ses besoins, d'une surveillance clinique et de contrôles plasmatiques sanguins permettant de surveiller son bon déroulement. Un allaitement mixte peut être discuté.(92)

Les AE peuvent être classés en trois catégories de risques concernant leur utilisation au cours de l'allaitement : (94)

- Les AE « sûrs » : phénytoïne, valproate, carbamazépine
- Les AE « modérément sûrs » : lamotrigine, oxcarbazépine, lévétiracétam, topiramate, gabapentine, prégabaline, vigabatrin, tiagabine
- Les AE « possiblement risqués » : phénobarbital, primidone, benzodiazépines, ethosuximide, zonisamide, felbamate.

Les données concernant le pérampanel, le lacosamide et l'eslicarbazépine sont insuffisantes.

III L'ÉDUCATION THERAPEUTIQUE

III.1 Définition

Selon un rapport de l'OMS publié en 1996, l'éducation thérapeutique du patient est définie comme « un processus continu qui vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». Elle fait partie intégrante, et de façon permanente, de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, eux et leur famille, à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.(95)

III.2 Problématiques des maladies chroniques

Les maladies chroniques sont des maladies de longue durée, évolutives qui nécessitent une prise en charge médicale prolongée. Elles sont souvent associées à la menace de complications graves.

L'annonce du diagnostic d'une maladie chronique provoque une rupture dans la vie du patient : il doit se faire à l'idée qu'il ne guérira pas, au moins à court terme, et il doit apprendre à vivre avec une maladie qui peut fortement modifier ses habitudes de vie. Le processus d'acceptation de la maladie est plus ou moins long selon les patients. L'intégration du diagnostic passe par plusieurs étapes : choc, dénégation, révolte, marchandage, dépression, acceptation, résignation, pseudo-acceptation. Ces phases sont de durées et d'intensités variables. L'acceptation ou la résignation ne sont pas définitives. Des périodes de doute, de crises, de complications médicales, d'exacerbation peuvent amener un malade à revenir à une phase précédente.(96)

Une mauvaise observance, la méconnaissance de sa maladie et des stratégies d'autogestion, le non-respect de règles hygiéno-diététiques adaptées, la présence de comorbidités sont des facteurs d'aggravation d'une maladie chronique voire d'apparition de nouveaux troubles.(97)

L'ETP doit permettre au patient de maintenir ou d'améliorer sa qualité de vie, ce qui passe par une prévention des complications potentielles. Elle est fondée sur plusieurs arguments explicites : (98)

- Une plus grande implication du patient dans les soins et la gestion de sa maladie rendent sa prise en charge plus efficace
- De nombreuses complications peuvent être évitées si le patient possède les savoirs et les compétences appropriés
- Le degré d'observance thérapeutique peut être amélioré si on forme les patients à un usage optimal de leurs médicaments en les dotant d'outils de résolution de problèmes (gestion des effets secondaires, conduite à tenir en cas d'omission de prise, etc.).

En 2015, 10,1 millions de personnes affiliées au régime général de l'Assurance Maladie bénéficiaient du dispositif des ALD, sur un total d'environ 60,8 millions, soit 16,6% des assurés.(99) Ce nombre est en constante augmentation en grande partie du fait du vieillissement de la population. Les soins liés aux ALD représentaient en 2007, 64% des dépenses de l'Assurance Maladie.(100)

Dans ce contexte, l'ETP est non seulement un moyen d'améliorer le quotidien des patients mais pourrait représenter aussi une source potentielle d'économies pour notre système de santé, par le biais notamment de la réduction de la fréquence et de la durée des hospitalisations liées aux complications des pathologies chroniques, à condition bien sûr d'en maîtriser les coûts. Les études disponibles à ce jour ne permettent pas de démontrer ou d'infirmer globalement l'hypothèse d'efficience de l'ETP, c'est à dire un rapport satisfaisant entre les résultats de l'action et les coûts générés. Cependant il existe plusieurs domaines dans lesquels l'ETP semble offrir des résultats médico-économiques intéressants : l'asthme pédiatrique, la diabète de type 1 et la cardiologie.(101)

III.3 Distinction entre information et éducation

L'éducation thérapeutique se distingue des informations et des conseils que dispensent les soignants à leurs patients. Il ne suffit pas de connaître les comportements à risque pour les modifier. L'information est nécessaire mais n'est pas suffisante pour aider les patients à gérer leur maladie au quotidien.

Alors que l'information repose sur une transmission de connaissances de façon unidirectionnelle, l'éducation est basée sur une transmission à double sens entre le soignant et son patient.(102)

III.4 Cadre légal

La loi HPST du 21/07/2009 a offert un cadre légal à l'éducation thérapeutique. L'article 84 de cette loi inscrit l'éducation thérapeutique dans le code de la santé publique : Art.L. 1161-1.-« L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle n'est pas opposable au malade et ne peut conditionner le taux de remboursement de ses actes et des médicaments afférents à sa maladie. ».(103)

La demande d'autorisation d'un programme d'ETP s'effectue auprès du Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé. Il doit être conforme à un cahier des charges national dont les modalités d'élaboration et le contenu sont définis par arrêté ministériel du 2 août 2010. Un programme d'ETP est coordonné par un médecin, par un autre professionnel de santé ou par un représentant dûment mandaté d'une association de patients agrée par le Ministère de la Santé. Il doit être mis en œuvre par au moins deux professionnels de santé de profession différente. S'il n'est pas coordonné par un médecin, un de ces deux professionnels doit être médecin.(104) La loi impose qu'un intervenant au moins dispose de compétences en ETP acquises grâce à un minimum de 40 heures de formation.

Les compétences requises sont : (105)

- Des compétences techniques
- Des compétences relationnelles et pédagogiques
- Des compétences organisationnelles.

III.5 Objectifs de l'éducation thérapeutique

III.5.1 Savoirs

Afin de gérer au mieux sa pathologie chronique, le patient a besoin de la comprendre. C'est pourquoi le premier volet de l'ETP consiste en l'acquisition ou le développement d'un savoir théorique. Le patient doit en premier lieu connaître sa maladie, ses symptômes, les examens utilisés, les traitements ainsi que leurs principaux effets indésirables et leurs interactions.(106)

III.5.2 Savoir faire

Ce sont les compétences d'autosoins. Les compétences d'autosoins représentent des décisions que le patient prend avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé. Cela consiste notamment à :

- Soulager ses symptômes
- Réaliser des gestes techniques et des soins
- Faire face aux problèmes occasionnés par sa maladie
- Prévenir des complications évitables
- Adapter son traitement
- Modifier son mode de vie
- Impliquer son entourage dans la gestion globale de sa maladie.

III.5.3 Savoir être

Ce sont des compétences d'adaptation, définies par l'OMS comme « des compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques qui permettent à des individus de maîtriser et de diriger leur existence, et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et à modifier celui-ci. » Elles visent à : (102)

- La gestion du stress et de ses émotions
- Avoir confiance en soi
- Savoir prendre des décisions et résoudre des problèmes
- Se fixer des objectifs à atteindre

- Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.

III.6 Acteurs de l'ETP

III.6.1 Patients bénéficiaires

L'éducation thérapeutique s'adresse à toute personne atteinte d'une maladie chronique, quel que soit son âge, le type et le stade de sa maladie. Elle s'adresse aussi aux proches du patient s'ils le souhaitent et à condition que celui-ci veuille les impliquer dans la gestion de sa pathologie.

Les difficultés d'apprentissage et le niveau socio-culturel ne doivent pas empêcher l'éducation thérapeutique. Les programmes d'ETP et les outils pédagogiques utilisés doivent prendre en compte ces particularités.

Le patient a la liberté de refuser de participer à une ETP.

III.6.2 Intervenants

Dans tout programme, le caractère multiprofessionnel et interdisciplinaire est recherché. Cela fait partie des critères qualités d'un programme d'ETP. (ANNEXE 7)

III.6.2.1 Professionnels de santé

L'ETP peut être proposée à un patient atteint d'une maladie chronique par tout professionnel de santé impliqué dans sa prise en charge usuelle. Sa mise en œuvre est cependant réservée à des professionnels de santé formés à la démarche d'ETP. Ils peuvent être médecins, infirmiers, diététiciens, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, pharmaciens... et vont apporter chacun des compétences qui vont être complémentaires.

III.6.2.2 Autres professionnels

D'autres professionnels peuvent participer à l'ETP : psychologue, travailleur social, éducateur en activité physique adaptée, entre autres. Ils peuvent intervenir directement dans la démarche éducative ou proposer des réponses aux difficultés que peut rencontrer le patient, son entourage ou encore les professionnels de santé qui mettent en œuvre l'ETP.

III.6.2.3 Patients et associations

Les patients peuvent aussi participer à l'ETP, individuellement ou leurs associations, en intervenant à diverses étapes d'un programme d'ETP spécifique à une pathologie chronique : conception, mise en œuvre et évaluation.

Concernant la mise en œuvre du programme, leur intervention permet : un partage d'expérience sur la maladie et ses traitements, un échange concernant la gestion du quotidien et les difficultés rencontrées. Ils offrent une aide et un soutien au patient bénéficiaire de l'ETP et à son entourage.

L'intervention des patients est complémentaire de l'intervention des professionnels de santé.

III.6.3 Coordination des professionnels intervenant

Pour une prise en charge optimale du patient, la coordination autour de lui et avec lui des différents professionnels impliqués dans l'ETP est primordiale. Ceci passe par la définition d'actions communes, adaptées aux besoins du patient par le biais d'échanges multiprofessionnels et une communication régulière à chaque étape de l'ETP personnalisée.(102)

III.7 Organisation de l'ETP

III.7.1 <u>Intégration à la stratégie thérapeutique</u>

L'ETP peut être considérée comme intégrée à la prise en charge thérapeutique si elle est réellement complémentaire et indissociable des traitements et des soins, du soulagement des symptômes, de la prévention des complications, et si elle tient compte des besoins spécifiques, des comorbidités, des vulnérabilités psychologiques et sociales et des priorités définies avec le patient. (ANNEXE 8)

III.7.2 Planification d'un programme personnalisé

Un programme d'ETP varie en fonction de la pathologie mais dépend aussi du contexte et de l'environnement du patient. Néanmoins il s'articule toujours autour de quatre étapes.

III.7.2.1 Élaborer un diagnostic éducatif

La première étape de l'ETP consiste en l'identification des besoins, des attentes du patient et de sa réceptivité à la proposition d'ETP. Il vise à définir avec lui les compétences à acquérir en fonction de ses priorités. Il s'agit pour cela d'appréhender le contexte de vie du patient, la manière dont il réagit à sa situation, ses ressources et projets.

Le diagnostic éducatif est réalisé par un professionnel de santé au cours d'une ou plusieurs séances d'ETP individuelles, de façon structurée par l'utilisation d'un guide d'entretien. Celui-ci va permettre de définir :

- Qui est le patient : son environnement social et familial, son activité professionnelle, ses loisirs
- Ce qu'il a : sa maladie, son évolution, son niveau de gravité, ses traitements en cours
- Comment il vit sa maladie : le retentissement sur sa qualité de vie, son niveau d'adaptation
- Ce qu'il sait : ses connaissances et compétences, ses représentations et croyances concernant la maladie et ses traitements

- Ses projets et sa motivation, essentielle à l'apprentissage : il s'agit d'évaluer les ressources du patient et les obstacles éventuels.

L'adoption par le professionnel d'une attitude empathique et encourageante, l'écoute active, l'utilisation de questions ouvertes et la reformulation sont des techniques de communication qui mettent en confiance le patient et favorisent le dialogue.

III.7.2.2 Définir un programme personnalisé

Le diagnostic éducatif vise dans un premier temps à choisir et formuler avec le patient les compétences à acquérir, en fonction de son projet et de la stratégie thérapeutique, pour lui permettre de gérer et vivre au mieux avec sa maladie. Parmi ces compétences, on retrouve des compétences de sécurité destinées à sauvegarder la vie du patient. Une fois les compétences négociées avec le patient, il lui est proposé un programme personnalisé d'ETP.

Une synthèse du diagnostic éducatif et des compétences à développer est transmise aux différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la pathologie chronique du patient, avec son accord.

III.7.2.3 Planifier et conduire les séances d'ETP

Le programme personnalisé du patient peut comporter, selon ses besoins, des séances individuelles et/ou collectives. La mise en œuvre des séances passe au préalable par la sélection des contenus, des techniques pédagogiques et des méthodes d'apprentissage.

a) Séances individuelles

Les séances individuelles permettent une meilleure adaptation à la vie du patient et aux éventuelles difficultés qu'il peut rencontrer que les séances collectives.

b) Séances collectives

Elles permettent d'optimiser les ressources et les professionnels disponibles. Elles regroupent des patients ayant les mêmes objectifs thérapeutiques. Elles ont l'avantage de leur donner la possibilité d'échanger, de partager leur expérience. Cela peut permettre de rompre l'isolement et d'augmenter la réceptivité des patients à l'ETP. Le nombre de participants est au minimum de 3 et est généralement limité à 8 pour les enfants et 10 pour les adultes.

c) Structuration d'une séance d'éducation thérapeutique

Une séance, qu'elle soit individuelle ou collective, se structure en 3 temps :

- Avant la séance: Un temps de préparation permet de s'imprégner du diagnostic éducatif du ou des patients, de choisir les méthodes et les outils pédagogiques et de préparer la salle.
- Pendant la séance: Les objectifs et les modalités du déroulement de la séance sont présentés. Une fois ces objectifs validés par le(s) patient(s), la séance est conduite selon l'utilisation de techniques et outils pédagogiques adaptés. En fin de séance, le(s) patient(s) est (sont) invité(s) à effectuer une synthèse de celle-ci.
- Après la séance: Un temps est dédié à l'analyse de la séance et à la transmission d'un compte-rendu écrit aux divers professionnels impliqués dans la prise en charge du patient.

d) Techniques et outils pédagogiques

Les techniques et outils pédagogiques sont nombreux.

On retrouve, parmi les nombreuses techniques utilisées : l'exposé interactif, l'étude de cas, le jeu de rôle, la simulation de gestes et de techniques, le remue méninges. Le choix d'une technique d'apprentissage est fonction de la pertinence vis à vis des objectifs de la séance et des compétences à acquérir, du public visé (âge, niveau de lecture et de compréhension, handicap, etc.). Elle doit dans tous les cas favoriser la participation active, l'interactivité et la progression à un rythme individuel.

Les outils pédagogiques sont les supports qui permettent de réaliser de façon pratique l'activité éducative. On peut citer : les supports d'information de type brochure ou affiche, les supports d'animation tels que le classeur-imagier, la bande audio ou vidéo, le jeu, etc. Les outils pédagogiques doivent répondre à des critères de qualité concernant leur élaboration et leur contenu y compris un test auprès des utilisateurs : professionnels, patients et entourage. L'INPES a, à ce titre, défini les critères de qualité des outils d'intervention en éducation pour la santé.(107)

Qualité du contenu (7 critères)

Les sources utilisées sont identifiées.

Les informations sont d'actualité.

L'outil ne fait pas la promotion d'un produit ou d'une marque.

Le contenu est objectif et nuancé.

Le contenu est acceptable au regard de l'éthique.

Le contenu est pertinent par rapport au thème.

Le contenu est pertinent par rapport aux objectifs annoncés.

Qualité pédagogique (11 critères)

Les objectifs sont annoncés.

L'émetteur du discours est facilement identifiable.

Le point de vue du destinataire est pris en compte.

L'outil évite la mise en échec des destinataires.

Le niveau de difficulté est adapté au destinataire (vocabulaire, schémas, règles du jeu...).

Le destinataire est interpellé, rendu actif, mis en situation.

Les connaissances et représentations préexistantes des destinataires sont prises en compte.

L'outil propose des activités qui suscitent des interactions entre participants.

Les sentiments suscités par l'outil (crainte, malaise...) ne produisent pas d'effet négatif.

Les ressorts utilisés par le concepteur de l'outil sont tous en accord avec les valeurs de la promotion de la santé.

Ces ressorts ne nuisent pas à l'implication des participants.

Qualité du support (9 critères)

Le support choisi est pertinent par rapport au destinataire.

Le support choisi est pertinent par rapport au sujet traité.

Le support choisi est pertinent par rapport aux objectifs annoncés.

Les consignes, règles, modalités d'utilisation sont claires.

Il y a un guide d'utilisation.

S'il n'y a pas de guide, l'outil peut être utilisé sans difficulté.

Le guide inclut la ou les méthodes pédagogiques.

Pour les cédéroms, la navigation est aisée.

Pour les cédéroms, l'interactivité est réelle.

Qualité de la conception (2 critères)

La conception de l'outil s'appuie sur une analyse des besoins des destinataires.

La conception de l'outil s'appuie sur une analyse de la littérature.

Appréciation d'ensemble (2 critères)

Il y a adéquation de l'outil avec les objectifs annoncés/la raison d'être/les destinataires.

L'utilisation de l'outil est possible dans les conditions prévues par le concepteur.

Figure 5 : Critères de qualité essentiels concernant les outils d'éducation thérapeutique

III.7.2.4 Réaliser une évaluation individuelle

Sont évalués : les acquis, les changements et l'évolution des patients, ce qui aboutit à l'actualisation du diagnostic éducatif. Elle peut ainsi conduire à la proposition d'une offre complémentaire d'ETP : une offre de suivi régulier ou une offre de suivi approfondi.

L'évaluation porte aussi sur le point de vue du patient quant au contenu et au déroulement du programme personnalisé d'ETP, aux techniques et outils utilisés.

III.8 Offres d'ETP

III.8.1 Offre d'ETP initiale

Elle suit l'annonce de la maladie chronique ou est proposée plus tard, à un patient qui n'a jamais bénéficié d'un programme d'ETP.

III.8.2 Offre de suivi régulier ou de renforcement

Elle est destinée à consolider les compétences acquises et à fixer de nouvelles compétences à acquérir en fonction de l'évolution du patient et de ses projets, et éventuellement des innovations thérapeutiques ou techniques. Le temps nécessaire à sa réalisation est moins important que pour l'ETP initiale et ses modalités de mise en œuvre sont plus souples.

III.8.3 Offre de suivi approfondi ou de reprise

Elle concerne les patients qui n'ont pas acquis les compétences visées par une offre d'ETP précédente ou chez qui est survenu un événement nécessitant une reprise de l'ETP: modification de l'état de santé, du contexte ou des conditions de vie. Le temps requis dépend du patient et peut être équivalent à celui d'une ETP initiale.(102)

IV CONCEPTION D'UN OUTIL D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE : LE JEU HAPPYLEPSIE

IV.1 Contexte de création

IV.1.1 <u>Programme d'éducation thérapeutique du patient épileptique au CHU</u> de Toulouse

Le CHU de Toulouse propose un programme d'éducation thérapeutique sur le thème de l'épilepsie intitulé « Mieux vivre avec son épilepsie » validé par l'ARS depuis 2011. Ce programme a été initialement créé par le groupe spécialisé en éducation thérapeutique ÉduSanté et développé dans divers centres d'épileptologie en France.

IV.1.1.1 Objectifs

Il a plusieurs objectifs généraux :

- Mieux connaître la maladie et son traitement
- Maitriser les gestes à faire ou ne pas faire en cas de crise
- Faire face aux difficultés de la vie quotidienne
- Faciliter la communication avec les autres
- Augmenter l'autonomie
- · Bénéficier d'un soutien adapté.

IV.1.1.2 Public visé

Ce programme d'éducation thérapeutique est proposé à toute personne adulte présentant une maladie épileptique et exprimant un handicap vis-à-vis de sa maladie, indépendamment de la gravité de celle-ci, et qui est désireuse d'améliorer sa qualité de vie et d'échanger son vécu et ses difficultés avec d'autres malades. Il n'est pas adapté aux personnes présentant des troubles psychiatriques ou cognitifs sévères.

S'ils le souhaitent, les patients peuvent être accompagnés par une personne ressource de leur entourage à certaines séances.

IV.1.1.3 Description du programme

a) Intervenants

L'équipe d'ETP est composée d'un médecin épileptologue, le Dr Marie Denuelle, de trois infirmières du service d'explorations fonctionnelles de neurologie : Martine, Séverine et Christine arrivée récemment, et d'une secrétaire, Sandy, qui gère l'accueil des patients et la prise des rendez-vous. Les séances d'ETP sont conduites par les infirmières : une infirmière pour les séances individuelles et deux pour les séances collectives. Le Dr Denuelle vient en renfort en cas d'absence. Toutes ont été formées à l'ETP.

b) Lieu dédié

Le programme d'ETP est basé sur le site de Purpan, à l'Hôpital Pierre Paul Riquet. Une salle de réunion est mise à disposition pour la conduite des séances d'ETP au 3^{ème} étage, hall B. Elle comprend un vidéoprojecteur et une table centrale autour de laquelle se répartissent les participants de façon à favoriser les échanges.

c) Organisation

La prise en charge des patients dans le laboratoire d'épileptologie se termine généralement à 15h les vendredis, ce qui permet de dégager 3 heures aux infirmières pour dispenser l'ETP. Il existe actuellement 4 ateliers collectifs qui ont lieu au rythme d'un atelier par mois. Chaque atelier a donc lieu 3 fois dans l'année. Les 3 autres vendredis du mois sont dédiés aux séances individuelles.

d) Déroulement du programme

Une séance d'ETP individuelle d'environ 1h30 permet d'établir le diagnostic éducatif du patient. Ensuite, un ou plusieurs ateliers collectifs peuvent être proposés en fonction des besoins du patient et de ses objectifs : (108)

- « Mieux comprendre sa maladie »
- Les objectifs sont :
 - Lister les symptômes de la crise et décrire le déroulement de la crise

- Repérer les différentes parties du cerveau et identifier les fonctions associées à chaque zone cérébrale
- Établir une correspondance entre les symptômes et la partie du cerveau touchée par la maladie
- Expliquer les gestes à faire et à ne pas faire en cas de crise
- Associer son entourage aux modifications de l'environnement de vie.
- « Mieux gérer sa maladie et son traitement »

Les objectifs de cet atelier :

- Identifier les facteurs favorisants évitables et non évitables
- Repérer des stratégies préventives face aux facteurs favorisants évitables
- Citer les critères de bonne gestion du traitement
- Identifier les difficultés liées au traitement
- Élaborer des solutions pour faire face à ces difficultés.
- « S'adapter aux difficultés de la vie quotidienne »

Ici les objectifs sont :

- Exprimer les difficultés rencontrées dans la vie quotidienne : travail, conduite automobile, voyages, sport et loisirs...
- Identifier des solutions
- Repérer les ressources disponibles (personnes et services)
- Mettre en place des stratégies de soutien.
- L'atelier « Femme et épilepsie » qui fait l'objet de ce travail, dont les objectifs seront détaillés plus bas.

Ces diverses séances sont collectives.

Le programme se termine par un entretien individuel de synthèse.

Il s'agit de:

- Reformuler les synthèses élaborées lors des séances précédentes
- Intégrer de nouvelles notions dans la gestion de la maladie

- Identifier les freins à la mise en place d'améliorations de la prise en charge de sa maladie
- Identifier un projet réalisable
- Évoquer la mise en place du projet.

IV.1.1.4 Recrutement des patients

Le recrutement des patients s'effectue par diverses voies. L'ETP peut être proposée directement par les neurologues ou par les infirmières qui voient les patients épileptiques venant en consultations ou hospitalisés. L'ETP est aussi promue par la présence d'affiches et de prospectus dans les salles d'attente de consultation et d'EEG, dans le laboratoire d'épileptologie qui accueille les patients hospitalisés et par l'information délivrée par l'association de patients régionale « La Maison des Épilepsies ».

IV.1.1.5 Atelier « Femme et épilepsie »

a) Population cible

L'atelier « Femme et épilepsie » concerne les femmes en âge de procréer traitées pour une épilepsie. Cet atelier s'adresse à divers profils de femmes :

- Femmes qui ont du mal à envisager une grossesse du fait de leur maladie et du traitement associé
- Femmes qui se questionnent sur les risques d'une grossesse du fait de leur pathologie et sur les moyens de les prévenir
- Mais aussi à toute femme en âge de procréer sous traitement antiépileptique lorsque la question du désir de grossesse est anticipée par le neurologue.

Le but est de leur apporter les connaissances nécessaires à la meilleure gestion de leur vie de femme épileptique et qu'elles soient pleinement conscientes des enjeux. L'atelier n'est pas seulement destiné aux femmes ayant un projet de grossesse à court ou moyen terme. L'intérêt est de le proposer le plus tôt possible car il permet d'aborder le thème de la contraception et d'anticiper au mieux les risques le moment venu.

La médiatisation des problèmes liés à la Dépakine® a accru l'anxiété ressentie par les patientes épileptiques vis à vis de la grossesse. Certaines informations diffusées par les médias ont pu manquer de précision et de nuances. Dans ce contexte, l'éducation thérapeutique des patientes épileptiques apparaît plus que jamais nécessaire afin de lever les éventuelles incompréhensions et d'apaiser les angoisses suscitées.

b) Objectifs de l'atelier

Les compétences à acquérir concernent la résolution de problèmes de gestion de sa vie et de sa maladie, de problèmes de prévention et l'utilisation des ressources de soins.

Les objectifs de l'atelier « Femme et épilepsie » sont :

- Connaître les contraceptifs adaptés à son traitement
- Connaître les effets éventuels du traitement sur le développement de l'enfant
- Expliquer la conduite à tenir en cas de désir de grossesse
- Connaître la prise en charge médicale adaptée à la maladie pendant la grossesse
- Expliquer les situations à risque durant la grossesse, l'accouchement et en post-partum
- Lister les actions préventives préconisées.

c) Outil utilisé

L'atelier, tel que proposé avant la réalisation de ce travail de thèse, reposait sur l'utilisation d'un outil unique : un diaporama présenté à l'aide du vidéoprojecteur.

Ce diaporama est basé sur une méthode interrogative de type « VRAI/FAUX » qui place les participantes dans une démarche déductive. Il se compose de 9 affirmations auxquelles elles sont invitées à répondre au fur et à mesure par « vrai » ou « faux » en argumentant pour engager une discussion.

d) Organisation et déroulement

L'atelier, animé par deux infirmières du programme, est prévu pour durer au maximum 3 heures. Il permet d'accueillir entre 3 et 6 participantes. Pour que la parole soit plus libre, les accompagnants ne sont pas acceptés sauf si les autres participantes donnent leur accord.

d) 1 Avant le développement d'un nouvel outil

Une fois que tout le monde est installé autour de la table, les infirmières commencent par se présenter puis expliquent l'objectif général de l'atelier et son déroulement. Puis, les participantes sont invitées à se présenter à leur tour en précisant leur situation familiale, professionnelle et en résumant leur vécu de femme épileptique. Les infirmières présentent ensuite le diaporama. Chaque affirmation fait l'objet d'une diapositive. Une fois que les participantes ont répondu, une diapositive avec la réponse attendue lui succède et permet aux infirmières de valider, réajuster ou compléter les réponses données.

La fin du diaporama initial comprend une diapositive de synthèse permettant aux infirmières de redéfinir avec les patientes les messages importants à retenir et d'évaluer le degré de compréhension de chacune. Puis suit une diapositive destinée à engager une réflexion en groupe concernant les facteurs de risque de crise au cours de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum et dans un 2ème temps les moyens de prévention de ces risques. Il y a ensuite une diapositive de synthèse sur les facteurs de risque principaux et les moyens de prévention. Une fois le diaporama terminé, les participantes sont invitées à poser des questions si elles le souhaitent.

Avant de partir, chaque patiente reçoit un fascicule intitulé « L'épilepsie et la femme » réalisé par un médecin neurologue qui reprend simplement les différentes notions abordées au cours de l'atelier.

IV.1.2 Origine du projet

J'ai choisi, après concertation avec mon directeur de thèse Monsieur Noël Amouroux, de réaliser ma thèse autour la grossesse chez la femme épileptique.

De part ma formation, j'ai prévu d'orienter ce travail sur les connaissances actuelles en terme de sécurité d'utilisation des médicaments antiépileptiques au cours de la grossesse.

C'est ainsi que j'ai été amenée à rencontrer Madame Béatrice Guyard-Boileau, gynécologue-obstétricienne à l'Hôpital Paule de Viguier à Toulouse. Elle m'a alors proposé de donner une autre direction à cette thèse : créer un jeu éducatif qui serait utilisé au cours de l'atelier d'ETP « Femme et épilepsie ».

Madame Guyard-Boileau m'a mise en contact avec Madame Marie Denuelle, épileptologue et médecin coordonnateur du programme d'éducation thérapeutique sur l'épilepsie à l'Hôpital Pierre Paul Riquet.

L'équipe d'ETP épilepsie a tout de suite été très motivée par la perspective de création d'un nouvel outil pour l'atelier « Femme et épilepsie ». En effet, le programme d'éducation thérapeutique pour les patients épileptiques initialement développé par le groupe ÉduSanté et utilisé dans les différents centres d'épileptologie en France ne comportait pas d'atelier spécifique sur la question de la grossesse. Dès le début de la mise en place du programme, l'équipe d'ETP Toulousaine a travaillé spécifiquement pour la création d'un nouvel atelier dédié aux femmes épileptiques sous l'impulsion également d'une étroite collaboration avec l'équipe de gynécologie-obstétrique de l'Hôpital Paule de Viguier dont le Dr Guyard-Boileau. Dans un premier temps Martine, dans le cadre de son diplôme universitaire d'éducation thérapeutique, a créé le diaporama basé sur une méthode interrogative de type « VRAI/FAUX ». Cependant, l'équipe d'ETP n'était pas complètement satisfaite du déroulement de cet atelier du fait de l'utilisation d'un seul outil qui limite donc les méthodes pédagogiques utilisées. De plus, l'expérience a montré que cet atelier était un mode de recrutement très important pour le programme d'ETP « épilepsie » car la question de la grossesse est une question majeure pour toutes les jeunes femmes épileptiques et donc source de motivation, élément capital dans le cadre de l'éducation thérapeutique. La perspective du développement d'un nouvel outil pédagogique complémentaire pour cet atelier a donc été accueillie avec beaucoup d'enthousiasme par l'équipe d'ETP.

C'est en étroite collaboration avec Madame Denuelle et les infirmières d'éducation thérapeutique du programme « épilepsie », que j'ai pu mener ce travail pour aboutir à la conception d'un jeu éducatif.

IV.1.3 Choix de l'outil pédagogique

Il est intéressant de pouvoir utiliser différents outils au cours d'une même séance d'ETP pour y apporter du dynamisme et plus d'interaction entre les participantes. Cependant, l'équipe d'ETP n'a actuellement pas les ressources nécessaires, en terme de temps et de personnel, pour l'élaboration d'un outil supplémentaire. Pour ces raisons l'équipe d'ETP a immédiatement adhéré à l'idée de créer un deuxième outil pour l'atelier « Femme et épilepsie ».

Le choix du jeu a fait l'unanimité. La convivialité, la participation active des patients au cours du jeu en général, permettent de susciter chez eux un intérêt plus grand et facilite de ce fait la mémorisation.

Le jeu apparaissait complémentaire du premier outil en modifiant le type d'interactions entre les participantes.(109)

IV.2 Conception

IV.2.1 Objectifs du jeu

Le jeu a été pensé de manière à permettre :

- De vérifier l'acquisition des compétences abordées par la projection du diaporama
- D'identifier les facteurs de risque de crise épileptique que ce soit pendant la grossesse, l'accouchement ou le post-partum
- D'évoquer les moyens de prévenir le risque de crise
- D'identifier les situations à risque de blessure pour l'enfant en cas de crise après l'accouchement et d'y faire face.

Pour atteindre ces objectifs, et afin de diversifier l'approche du sujet par rapport au diaporama, nous avons choisi d'exposer des mises en situations cliniques par le biais de cas concrets.

Ainsi le jeu vient remplacer la deuxième partie de l'atelier qui était basée uniquement sur la réflexion en groupe et sans support matériel concernant les facteurs favorisant les crises et les moyens de prévention. De plus, il permet de faire une évaluation des acquis de la 1^{ère} partie de l'atelier pour un renforcement des connaissances par une mise en pratique lors de situations cliniques concrètes.

IV.2.2 Format

Le format du jeu choisi est un plateau destiné à être utilisé par un maximum de 6 joueuses réparties en deux équipes. Pour la création des questions, 5 thèmes ont été retenus : *Médicaments*, *Suivi médical*, *Facteurs de risque*, *Prévention des risques*, *Retour à la maison*.

Le jeu comporte dix questions soit deux par thème. Pour chaque question, il y a d'abord la description simple et succincte d'une situation clinique puis une question ouverte. Afin d'aider les participantes dans leur réflexion, diverses réponses vraies ou fausses, sont proposées au dos de la carte ce qui permet également d'élargir éventuellement la réflexion.

IV.2.3 Contraintes

Diverses contraintes ont guidé la réalisation du jeu : des contraintes liées au type d'outil d'une part et à son contexte d'utilisation d'autre part.

Pour susciter l'envie de jouer, un jeu doit être visuellement attrayant et facilement manipulable. Pour être apprécié, ses règles du jeu doivent être claires et simples et mener au divertissement.

La vocation éducative du jeu impose qu'il réponde à des exigences qualitatives et que son contenu soit adapté aux destinataires de l'atelier « Femme et épilepsie ». Différents niveaux culturels et d'éducation sont retrouvés chez les participantes. De ce fait, les questions et propositions de réponses doivent être formulées de façon simple et traiter de situations dans lesquelles il est facile de se projeter. Le jeu ne doit pas mettre en situation d'échec les participantes. Il doit permettre des interactions entre elles. C'est pourquoi, nous avons choisi de présenter pour chaque question diverses propositions de réponses à commenter.

IV.2.4 Contenu

IV.2.4.1 Méthode d'élaboration

L'équipe d'ETP a rapidement adhéré au projet de développement d'un nouvel outil pour l'atelier « Femme et épilepsie » et plus précisément d'un jeu. Lors d'un premier entretien avec Martine il a été question tout d'abord de définir les objectifs du jeu en fonction des objectifs de la séance et sa place par rapport au diaporama. Ensuite nous avons réfléchi au format du jeu, à sa durée, à son contenu et à ses modalités de déroulement, tout en tenant compte des contraintes.

Martine a présenté le fruit de notre travail à Madame Denuelle et par la suite nous nous sommes réunies toutes les trois afin de préciser le projet. Après avoir validé ensemble les réflexions issues de la précédente entrevue, il s'agissait de définir le contenu des questions. Nous avons donc réfléchi à divers sujets qu'il nous paraissait important d'aborder. C'est ainsi qu'il a été décidé de réaliser 10 questions portant sur 5 thèmes différents soit 2 questions par thème, une par équipe. Il nous paraissait important de proposer différents éléments de réponse, qu'ils soient vrais ou faux, afin de favoriser les échanges entre les participantes et avec les infirmières.

Nous étions d'accord sur le fait que les 10 questions devaient obligatoirement être traitées à chaque partie car toutes permettent d'aborder des notions essentielles.

J'ai donc rédigé 10 questions portant sur les sujets qui ont été définis ensemble et pour chacune d'elle, j'ai imaginé plusieurs propositions de réponses. Madame Denuelle et Martine, grâce à leur expertise et leur expérience, m'ont permis d'apporter des améliorations de façon à ce qu'elles soient les plus pertinentes et compréhensibles possible.

Un dernier rendez-vous avec Madame Denuelle avant de tester le jeu pour la première fois, a permis de faire le point sur les questions et propositions de réponses, sur les pictogrammes que j'ai sélectionnés pour les différents thèmes et les couleurs choisies.

J'ai par la suite finalisé le visuel du plateau, les cartes et les règles du jeu, toujours en collaboration avec Madame Denuelle et Martine, ce qui a conduit à la réalisation d'un prototype. Jusque-là, je n'avais pas été en contact direct avec Séverine, mais elle a suivi le projet de près par le biais de Martine.

IV.2.4.2 Questions/réponses

Les questions et propositions de réponses telles qu'elles ont été présentées pour la première fois à l'atelier « Femme et épilepsie » sont retrouvées dans le tableau de l'ANNEXE 9 dans la colonne « Version 1 ».

IV.2.5 Nom du jeu

Le jeu a été nommé HAPPYLEPSIE, contraction des mots « happy ¹ » et « épilepsie ». La grossesse étant un évènement « heureux » dans une vie, il était important de souligner cet aspect qui malheureusement est souvent associé à une grande anxiété chez les patientes épileptiques. Ce nom est donc en accord avec la vocation du jeu qui est, outre l'intérêt éducatif, un moyen de dédramatiser la grossesse pour les femmes épileptiques, de façon à l'aborder le plus sereinement possible le moment venu et de profiter de cet « heureux évènement ».

IV.3 Fabrication

IV.3.1 Matériel

Le jeu se compose de :

- 1 plateau de jeu
- 1 dé ordinaire à 6 faces
- 2 pions
- 10 cartes question-réponses
- 5 enveloppes dans lesquelles vont s'insérer les cartes
- 10 anneaux de couleurs : 2 blancs, 2 jaunes, 2 rouges, 2 bleus, 2 verts.

IV.3.2 Plateau

Le plateau de jeu est un disque de 42 cm de diamètre. La face imprimée consiste en un arrangement de cases sous la forme d'une roue à 6 rayons. (ANNEXE 10)

_

¹ Mot anglais signifiant « heureux »

6 cases différentes se répètent : une case « relancez le dé » constituée de deux dés sur fond gris, et 5 cases de couleurs dont chacune est associée à un thème. À chaque thème ont été attribués une couleur et 1 ou 2 pictogrammes. Les 5 couleurs ont été choisies de telle sorte à correspondre aux couleurs des anneaux. Les pictogrammes se rapportent directement aux intitulés des thèmes :



Médicaments



Suivi médical



Facteurs de risque



Prévention des risques



Retour à la maison

IV.3.3 Cartes

Pour faciliter la lecture et la rendre agréable, les cartes doivent être suffisamment grandes mais pas trop, de façon à ce qu'elles soient facilement manipulables. Elles font donc 13 cm de long et 9 cm de large. La bordure des cartes est constituée d'un cadre de couleur de 0,5 cm d'épaisseur rappelant le thème de la question.

Le recto de la carte, identifiable grâce aux pictogrammes du thème, comporte la question. Au verso on retrouve les propositions de réponse correspondantes. (ANNEXE 11)

IV.3.4 Règles du jeu

Deux équipes s'affrontent et répondent tour à tour à des questions leur permettant de gagner des anneaux de couleur. Une équipe lance le dé et déplace son pion sur le plateau de jeu. L'équipe adverse lui pose une question en fonction de la case sur laquelle est placé le pion. Une fois qu'elle y a répondu, l'équipe adverse est chargée de valider la réponse et de lui remettre un anneau dont la couleur correspond à celle du thème.

Le jeu est terminé lorsque chacune des 2 équipes a remporté 1 anneau de chaque couleur soit 5 au total. (ANNEXE 12)

IV.4 Validation de l'outil

Chaque étape de la conception du jeu a été validée par l'ensemble de l'équipe d'ETP. Avant de tester le jeu en conditions réelles au cours d'un atelier, j'ai demandé à Martine et Séverine de bien vouloir l'utiliser en tant que joueuses pour m'assurer de la cohérence des règles du jeu et qu'il n'y ait pas de dysfonctionnement dans son déroulement. Si aucun dysfonctionnement n'a été rencontré, les règles ont fait l'objet de quelques modifications.

IV.5 Évaluation du jeu par les patientes

Le jeu a été testé au cours des deux derniers ateliers « Femme et épilepsie », les 21 octobre 2016 et 10 mars 2017 en ma présence. À la fin de chaque séance, un questionnaire d'évaluation du jeu a été proposé aux participantes. Exceptionnellement le compagnon d'une des trois participantes a pris part à la séance du 10 mars, les autres participantes ayant donné leur accord. Il a lui aussi complété le questionnaire. (ANNEXE 12)

IV.5.1 Objectifs

L'objectif était d'évaluer :

- La clarté et la simplicité des règles du jeu
- La pertinence et la clarté des questions
- Le bon déroulement du jeu : l'absence de blocages au regard de la conception même du jeu et des règles établies

- L'aspect divertissant
- L'intérêt du jeu
- Sa durée.

IV.5.2 Questionnaire d'évaluation

Le questionnaire, proposé sous forme de tableau, se trouve en ANNEXE 13.

Il a été validé par l'ensemble de l'équipe d'ETP, il se compose de cinq affirmations. Pour chacune d'entre elles, les participantes ont la possibilité de choisir une réponse parmi cinq proposées, selon leur degré de satisfaction. Elles peuvent ajouter des commentaires à côté de chaque réponse et éventuellement formuler des suggestions d'amélioration.

IV.5.3 Atelier du 21/10/16

IV.5.3.1 Déroulement

La séance était animée par les deux infirmières Martine et Séverine et les participantes étaient au nombre de trois. La projection du diaporama a duré 1 heure. Le jeu a aussi duré 1 heure. Une équipe était formée de 2 des participantes et l'autre de la 3^{ème} participante aidée d'une infirmière. Le fait qu'elles aient été en nombre impair n'a pas gêné le déroulement du jeu.

Aucun dysfonctionnement n'a été relevé au cours du jeu cependant une certaine difficulté de la part des participantes à comprendre les questions a été mise en évidence.

IV.5.3.2 Réponses au questionnaire

- À l'affirmation « Les règles du jeu sont simples » les réponses ont été :
 - 1 « pas satisfaite », 1 « satisfaite », 1 « très satisfaite ».
- À l'affirmation « Les questions sont adaptées et bien formulées », les participantes ont répondu à l'unanimité :
 - « pas satisfaite ».
- Concernant l'affirmation « Le déroulement du jeu est agréable », les réponses formulées sont :

- 1 « satisfaite », 1 « très satisfaite » et 1 « extrêmement satisfaite ».
- À la proposition « la durée du jeu est convenable », les réponses ont été :
 1 « satisfaite », 2 « très satisfaite »
- Pour finir, à la proposition « le jeu complète bien le diaporama », 2 participantes ont répondu « très satisfaite » et 1 « extrêmement satisfaite ».

IV.5.3.3 Analyse

Les participantes ont trouvé le jeu attractif, son déroulement agréable et sa durée convenable. Elles ont apprécié l'aspect concret et la pertinence des questions. Cependant la description des cas cliniques et les questions posées ont été jugées trop longues et difficiles à comprendre. Les règles du jeu ont été, dans l'ensemble, bien comprises.

IV.5.4 Modifications apportées au jeu

Au vu de ces résultats, j'ai décidé de retravailler les questions et les propositions de réponse, de façon à conserver leur contenu tout en les simplifiant. Madame Denuelle, Martine et Séverine m'ont, dans cet objectif, fait part de leurs suggestions. Le plateau de jeu n'a pas été modifié, seules les cartes ont été refaites.

IV.5.5 Atelier du 10/03/17

IV.5.5.1 Déroulement

La séance était animée par Séverine, Martine étant en congés. Les participantes étaient au nombre de 3. Exceptionnellement, le compagnon de l'une d'entre elle a pu participer à l'atelier avec l'accord des 2 autres. Il souhaitait s'informer pour pouvoir s'investir au mieux dans la gestion de la maladie de sa compagne. Il a fait preuve d'un grand intérêt vis à vis du sujet de l'atelier. Sa participation ne semble pas avoir eu d'impact négatif sur le déroulement de la séance ou sur la prise de parole des femmes épileptiques présentes.

La projection du diaporama a duré 1h45 et le jeu environ 45 mn. On remarque une répartition du temps attribué à l'utilisation de chaque outil différente de celle du premier atelier. Cela paraît s'expliquer par une participation plus importante des femmes présentes à la séance du 10 mars 2017 et du compagnon de l'une d'elles lors de la projection du diaporama. Ils ont fait preuve d'une plus grande curiosité que les participantes de l'atelier précédent et il y a eu plus d'échanges sur le vécu de la maladie. Une meilleure assimilation des connaissances véhiculées par le diaporama et la simplification des questions du jeu semblent expliquer une durée de jeu plus courte. Les questions et réponses se sont enchainées de façon très fluide.

Pour le jeu, les participants étant au nombre de 4, deux équipes de 2 ont été formées. L'homme qui a participé à la séance et sa compagne n'étaient pas dans la même équipe.

IV.5.5.2 Réponses au questionnaire

L'homme présent à l'atelier a rempli le questionnaire au même titre que les femmes. Si la légitimité de ses réponses vis à vis de la pertinence des questions peut être discutée du fait qu'il n'est pas directement concerné par le sujet, il semble qu'il soit tout à fait apte à donner son avis sur les autres points visés par le questionnaire.

- À l'affirmation « Les règles du jeu sont simples » les réponses ont été :
 - 1 « satisfaite », 3 « extrêmement satisfaite ».
- À l'affirmation « Les questions sont adaptées et bien formulées », les réponses données sont :
 - 2 « satisfaite », 1 « très satisfaite » et 1 « extrêmement satisfaite ».
- Concernant l'affirmation « Le déroulement du jeu est agréable », les réponses formulées sont :
 - 1 « satisfaite », et 3 « extrêmement satisfaite ».
- À la proposition « la durée du jeu est convenable », les réponses ont été :
 - 1 « satisfaite », 3 « extrêmement satisfaite »
- Pour finir, à la proposition « le jeu complète bien le diaporama », les réponses ont été :
 - 1 « satisfaite », 1 « très satisfait » 2 « extrêmement satisfaite ».

D'autre part, la dernière proposition de réponse de la question 10 a été mal comprise : « Si je ne fais pas de crise, ce n'est pas grave ».

Enfin une participante a suggéré qu'une équipe soit désignée gagnante pour plus de compétitivité.

IV.5.5.3 Analyse des réponses

Les participants ont apprécié le jeu et son contenu et sa durée a été jugée satisfaisante. Les règles du jeu ont été jugées simples. Les questions ont été parfaitement comprises.

La proposition de réponse qui a fait l'objet d'une incompréhension pourra éventuellement être reformulée. La désignation d'une équipe gagnante n'est pas envisagée de façon à ce que personne ne soit mis en échec.

IV.5.5.4 Conclusion de l'utilisation du jeu HAPPYLEPSIE au cours de l'atelier « Femme et épilepsie »

On remarque une évolution positive du niveau de satisfaction des participants entre l'atelier du 21 octobre 2016 et celui du 10 mars 2017. Ce changement semble s'expliquer principalement par le fait que la description des situations cliniques ainsi que les questions et les propositions de réponses ont été simplifiées.

On peut cependant souligner que le niveau de compréhension n'est pas seulement lié à la clarté des énoncées mais est aussi dépendant du public. En effet, les capacités cognitives varient d'un individu à l'autre. Ceci fait que d'un groupe à l'autre, un même outil peut être perçu différemment.

Le jeu a été évalué par un petit nombre de patients. Il devra donc être testé à nouveau au cours de plusieurs séances afin de s'assurer que les résultats de l'atelier du 10 mars 2017 se confirment. Si de nouvelles difficultés, ou encore des dysfonctionnements apparaissent, le jeu pourra faire l'objet de modifications de la même façon qu'à la suite de la séance du 21 octobre 2016.

Enfin l'analyse de l'entretien de synthèse des patientes ayant participé à l'atelier « Femme et épilepsie » permettra d'apporter des éléments supplémentaires à l'évaluation du jeu.

IV.6 Évaluation par les infirmières

Martine et Séverine ont relevé une meilleure interaction entre les participants au cours des ateliers, permise par le jeu. D'autre part, elles se sont aperçues grâce au jeu que certaines notions abordées au cours du diaporma ont été mal comprises. Le jeu a permis de les clarifier.

Selon Martine et Séverine, le jeu HAPPYLEPSIE remplit ses objectifs et apporte un réel bénéfice à l'atelier « Femme et épilepsie ».

IV.7 Perspectives

Le jeu HAPPYLEPSIE est destiné à une utilisation au sein du programme d'éducation thérapeutique du patient épileptique du CHU de Toulouse. On peut, dans l'avenir, imaginer une diffusion à d'autres structures proposant l'éducation thérapeutique aux patients atteints d'épilepsie ou ayant le projet de le faire. Le séminaire ETP annuel de la LFCE qui a lieu cette année le 16 juin à Paris, représente l'occasion pour Séverine de présenter le jeu aux principaux acteurs qui soutiennent le développement de l'ETP en France pour les patients épileptiques. L'atelier « Femme et épilepsie » qui a été créé par l'équipe ETP Toulousaine a déjà suscité grand intérêt lors d'un précédent séminaire du groupe ETP de la LFCE car il n'existait pas dans le programme d'éducation thérapeutique initial, développé par ÉduSanté pour l'épilepsie et utilisé par l'ensemble des équipes ETP françaises.

CONCLUSION

La femme épileptique en âge de procréer rencontre des problématiques particulières. Il est nécessaire que sa grossesse soit planifiée et encadrée.

Dernièrement, la médiatisation du problème spécifique de la Dépakine® a nettement accru l'anxiété des patientes épileptiques vis-à-vis d'un éventuel projet de grossesse mais a permis aussi d'identifier un manque d'information de ces patientes concernant le problème de la grossesse sous traitement antiépileptique. Les informations délivrées par les médecins ne sont pas toujours entendues, comprises et sont parfois même mal interprétées. D'autre part elles ne sont pas toujours uniformes.

Dans ce contexte il apparaît primordial que les femmes concernées disposent de connaissances et de compétences leur permettant de mener leur vie de femme épileptique dans les meilleures conditions. L'éducation thérapeutique prend alors tout son sens. C'est pour répondre à cet objectif qu'a été créé l'atelier « Femme et épilepsie » au sein du CHU de Toulouse et que le jeu HAPPYLEPSIE a été développé.

L'expérience toulousaine sur cet atelier est très positive. L'équipe d'ETP « épilepsie » est fière d'avoir pu développer cet atelier dans le programme car il répondait vraiment à une demande à la fois des patientes mais également des médecins épileptologues concernant la question de la grossesse chez les patientes épileptiques. Le développement d'un nouvel outil a permis d'enrichir cet atelier et de mieux répondre aux objectifs avec une satisfaction à la fois des patientes et des intervenants ETP.

En France, les femmes épileptiques en âge de procréer sont nombreuses. Il semble essentiel de continuer à développer des ateliers du même type sur tout le territoire de façon à ce qu'un maximum de femmes puisse en bénéficier. Cela passe nécessairement par une mobilisation importante de moyens humains et matériels qui peut s'avérer complexe.

La participation de l'équipe Toulousaine au sein du groupe national d'ETP sous l'égide de la LFCE permettra ce développement.

Ce travail m'aura permis d'enrichir mes connaissances dans le domaine de l'éducation thérapeutique, les enseignements de 6^{ème} année ayant permis une initiation.

Les échanges que j'ai eu avec Madame Denuelle, Martine et Séverine m'ont conforté dans l'idée que les différents professionnels de santé doivent travailler main dans la main pour améliorer la prise en charge des patients et pas seulement dans le cadre de l'éducation thérapeutique, chacun apportant une expertise différente.

Ma participation aux deux derniers ateliers « Femme et épilepsie » a renforcé ma conviction que les pharmaciens d'officines doivent bénéficier des ressources nécessaires au développement de leurs compétences en matière d'éducation thérapeutique pour leur permettre de s'investir d'avantage dans ce domaine. En effet ils ont un vrai rôle à jouer de part leurs compétences et leur proximité avec les patients.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Révision Terminologique et Conceptuelle de l'organisation des crises épileptiques et des épilepsies: Rapport de la Commission de ILAE sur la Classification et la Terminologie, 2005--2009 [Internet]. [cité 5 nov 2014]. Disponible sur: http://www.ilae.org/Commission/Class/documents/French-Berg2010.pdf
- 2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. avr 2014;55(4):475-82.
- 3. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. Epilepsia. 1 août 1981;22(4):489-501.
- 4. Proposition de la LIcE pour une Révision de la Terminologie et de l'Organisation des Crises et des Epilepsies 2010 [Internet]. [cité 5 nov 2014]. Disponible sur: http://www.ilae.org/Commission/Class/documents/French%20_ILAE_Handout_2012.pdf
- 5. Gélisse P, Crespel A, Genton P. Épilepsies généralisées. EMC Neurol. janv 2007;4(3):1-16.
- 6. Commission on Classification & Diagnostic Manual ILAE [Internet]. [cité 8 déc 2015]. Disponible sur: http://www.ilae.org/commission/class/diagnostic.cfm
- 7. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 1 oct 2015;56(10):1515-23.
- 8. Dupont S, Crespel A. États de mal épileptiques : épidémiologie, définitions et classifications. État Mal Épileptique État Quest. avril 2009;165(4):307-14.
- 9. Rossetti A-O. Pronostic de l'état de mal chez l'adulte. Rev Neurol (Paris). avr 2009;165(4):344-7.
- 10. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. The Lancet. avr 2006;367(9516):1087-100.
- 11. André-Obadia N, Sauleau P, Cheliout-Heraut F, Convers P, Debs R, Eisermann M, et al. Recommandations françaises sur l'électroencéphalogramme. Neurophysiol Clin Neurophysiol. déc 2014;44(6):515-612.
- 12. Dupont S. Imagerie de l'épilepsie. 16 sept 2015 [cité 11 juin 2017]; Disponible sur: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/1002052/resultatrecherche/1

- 13. Société française de neurologie. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie chez l'adulte [Internet]. [cité 12 juin 2017]. Disponible sur: http://www.sfmu.org/upload/consensus/rbp_epilepsie_premiere_crise_adulte.pdf
- 14. OMS | Épilepsie [Internet]. WHO. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/fr/
- 15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. avr 2010;51(4):676-85.
- 16. L'épilepsie en France, une thématique aux enjeux considérables [Internet]. [cité 11 juin 2017]. Disponible sur: http://www.fondation-epilepsie.fr/pdf/synthese-mars-2011-ms.pdf
- 17. Dobrin S. Seizures and Epilepsy in Adolescents and Adults. Dis Mon. déc 2012;58(12):708-29.
- 18. Auvin S. Antiépileptiques. 30 juill 2013 [cité 11 juin 2017]; Disponible sur: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/825221/resultatrecherche/3
- 19. Baldy-Moulinier M, Crespel A. Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques. [cité 5 nov 2014]; Disponible sur: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/7230/resultatrecherche/7
- 20. cerveau et psycho. janv 2013;(55). Disponible sur: http://www.pourlascience.fr/e_toolbox/include/file_include/telecharger_pdf.php?file_id =c185dd92438254a64f725cdd453852f3
- 21. Dupont S. Traitement médical de l'épilepsie de l'adulte. 22 févr 2014 [cité 11 juin 2017]; Disponible sur: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/872587/resultatrecherche/1
- 22. Facteurs favorisants des crises d'épilepsie: rôle du stress et de l'alcool [Internet]. [cité 12 mai 2017]. Disponible sur: http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/10150.pdf
- 23. Prescrire. Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion en bref [Internet]. [cité 12 juin 2017]. Disponible sur: http://campus.prescrire.org/Fr/100/311/47279/0/PositionDetails.aspx
- 24. Thesaurus des interactions medicamenteuses [Internet]. [cité 12 juin 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc08490 5c917c902a805f.pdf
- 25. Zagnoni PG, Albano C. Psychostimulants and Epilepsy. Epilepsia. février 2002;43:28-31.

- 26. Thomas P. Traitement médical des épilepsies. EMC Neurol. oct 2004;1(4):390-414.
- 27. VIDAL Épilepsie de l'adulte Prise en charge [Internet]. [cité 9 avr 2017]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1679/epilepsie_de_l_adulte/prise_en_charge/
- 28. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. Epilepsia. 3 nov 2009;51(6):1069-77.
- 29. Vespignani H, de Zélicourt M, Laurendeau C, Fagnani F, Levy-Bachelot L, Murat C, et al. Patients adultes traités par une association d'antiépileptiques pour une épilepsie focale en France: description et mode de prise en charge selon les nouveaux critères de définition de la pharmacorésistance (étude ESPERA). Rev Neurol (Paris). févr 2014;170(2):100-9.
- 30. Kahane P, Bartolomei F. Traitement neurochirurgical de l'épilepsie. Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitesne17-52935 [Internet]. 11 août 2011 [cité 11 juin 2017]; Disponible sur: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/301728/resultatrecherche/1
- 31. Rossetti A, Vulliémoz S. Traitement des épilepsies réfractaires: rôle de la stimulation électrique. Neurologie. 2012;339(17):930–934.
- 32. Kahane P, Chabardès S, Depaulis A. Neurostimulation dans l'épilepsie. Prat Neurol FMC. mars 2015;6(2):103-10.
- 33. Saint-Martin A de, Burger M-C. Le régime cétogène : un régime de l'extrême ? 7 mars 2013 [cité 11 juin 2017]; Disponible sur: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/792515/resultatrecherche/2
- 34. Felton EA, Cervenka MC. Dietary therapy is the best option for refractory nonsurgical epilepsy. Epilepsia. juill 2015;n/a-n/a.
- 35. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. Epilepsia. sept 2009;50(9):2130-9.
- 36. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique [Internet]. [cité 11 juin 2017]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2007_GO_133_marpeau.pdf
- 37. FFRE | L'épilepsie, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. FFRE. [cité 10 mai 2015]. Disponible sur: http://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/quest-ce-que-cest/
- 38. Épilepsie et grossesse [Internet]. [cité 11 juin 2017]. Disponible sur: http://www.fondation-epilepsie.fr/wp-content/uploads/2013/12/recherches-et-perspectives-mai-2010.pdf

- 39. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. EURAP: An International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy. Epilepsia. 1 nov 2004;45(11):1463-4.
- 40. Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: What is known and which AEDs seem to be safest? Epilepsia. déc 2008;49:43-55.
- 41. Malformations congénitales et anomalies chromosomiques [Internet]. [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Dispositifs-de-surveillance
- 42. Groupe du registre national de l'épilepsie (grenat) [Internet]. [cité 2 févr 2016]. Disponible sur: http://www.grenat.org/
- 43. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. Neurology. 2003;61(6 suppl 2):S35–S42.
- 44. Otani K. Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. Psychiatry Clin Neurosci. 1985;39(1):33–42.
- 45. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Allen Hauser W, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency. Epilepsia. mai 2009;50(5):1229-36.
- 46. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. Epilepsia. mars 2013;54(3):405-14.
- 47. Prescribing medicines in pregnancy [Internet]. [cité 4 janv 2016]. Disponible sur: https://www-sciencedirect-com.docadis.ups-tlse.fr/science/article/pii/S1357303912000898
- 48. Anger GJ, Piquette-Miller M. Pharmacokinetic Studies in Pregnant Women. Clin Pharmacol 38 Ther. janv 2008;83(1):184-7.
- 49. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. Semin Perinatol. nov 2015;39(7):512-9.
- 50. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. juillet 2008;49(7):1239-76.
- 51. Elefant E, Vauzelle C, Cournot M-P, Beghin D. Médicaments et grossesse. Médecine Thérapeutique. 1 juill 2010;16(3):223-30.
- 52. Jacqz-Aigrain E. Transfert placentaire des médicaments et risques fœtaux. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 25 sept 1998;1(4):372-7.

- 53. Le passage transplacentaire des médicaments | Académie nationale de médecine [Internet]. [cité 8 janv 2016]. Disponible sur: http://www.academie-medecine.fr/publication100036020/
- 54. Arduini D, Giacomello F. Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse. [cité 14 déc 2015]; Disponible sur: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/12145/resultatrecherche/1
- 55. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2015;386(10006):1845–1852.
- 56. Kluger B, Meador K. Teratogenicity of Antiepileptic Medications. Semin Neurol. juill 2008;28(03):328-35.
- 57. The impact of seizures on pregnancy and delivery zotero://attachment/115/ [Internet]. [cité 23 févr 2016]. Disponible sur: zotero://attachment/115/
- 58. Bavoux F, Elefant E, Rey E, Pons G. Grossesse et médicaments. Médecine Thérapeutique. 16 févr 2001;7(1):69-81.
- 59. CIM-10 Version:2008 [Internet]. [cité 29 janv 2016]. Disponible sur: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#/XVII
- 60. Pennell PB. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. In: Seminars in neurology [Internet]. [New York]: Thieme-Stratton Inc.,[c1981-; 2002 [cité 1 févr 2016]. p. 299–308. Disponible sur: http://www.utp.edu.co/~jwla/epilepsia%20y%20embarazo%201.pdf
- 61. Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. Seizure. mai 2015;28:46-50.
- 62. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Res. 2008;81(1):1–13.
- 63. newsletter_fall_2014.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2017]. Disponible sur: http://www.aedpregnancyregistry.org/wp-content/uploads/newsletter_fall_2014.pdf
- 64. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. Lancet Neurol. 2012;11(9):803–813.
- 65. 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;70(22 Part 2):2152–2158.
- 66. 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;10(7):609–617.

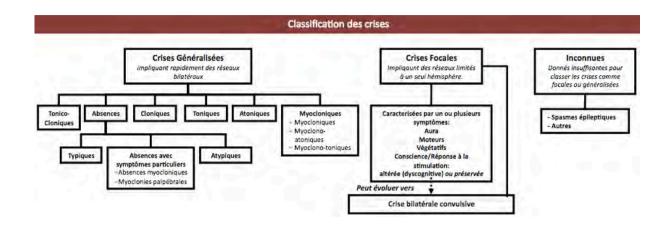
- 67. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. Epilepsia. 1 janv 2013;54(1):181-6.
- 68. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioral Functioning at Age 3 Years. Epilepsy Behav EB. oct 2011;22(2):240-6.
- 69. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 15 déc 2015]. Disponible sur: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010236.pub2/abstract
- 70. Velez-Ruiz NJ, Meador KJ. Neurodevelopmental Effects of Fetal Antiepileptic Drug Exposure. Drug Saf. mars 2015;38(3):271-8.
- 71. 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. mars 2013;12(3):244-52.
- 72. Vinten J, Bromley RL, Taylor J, Adab N, Kini U, Baker GA. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy Behav. janv 2009;14(1):197-201.
- 73. Université du Québec à Trois-Rivières Revue CNRIS [Internet]. [cité 12 févr 2016]. Disponible sur: https://oraprdnt.uqtr.uquebec.ca/pls/public/gscw031?owa_no_site=3179&owa_no_fic he=118
- 74. Spectre autistique [Internet]. Association québécoise des neuropsychologues. [cité 17 févr 2016]. Disponible sur: https://aqnp.ca/documentation/developpemental/le-spectre-autistique/
- 75. Ornoy A. Neuroteratogens in man: An overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. Reprod Toxicol. août 2006;22(2):214-26.
- 76. Kini U, Adab N, Vinten J, Fryer A, Clayton-Smith J. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mars 2006;91(2):F90-5.
- 77. Valproate et dérivés : nouveau pictogramme de renforcement de l'information sur les risques [Internet]. Meddispar. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: http://www.meddispar.fr/Actualites/2017/Valproate-et-derives-nouveau-pictogramme-de-renforcement-de-l-information-sur-les-risques
- 78. Enquête relative aux spécialités contenant du valproate de sodium [Internet]. [cité 14 mars 2016]. Disponible sur: http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf

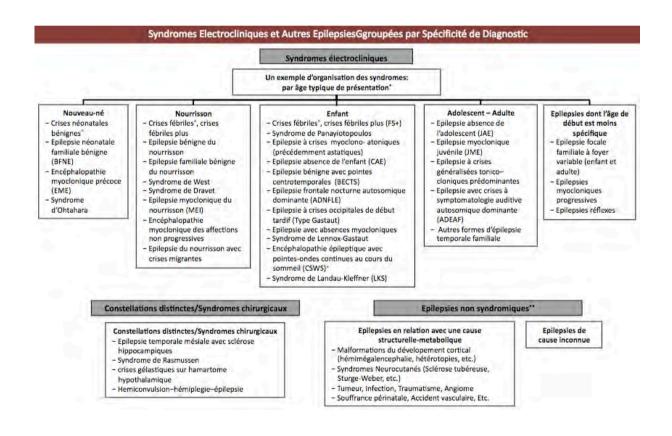
- 79. Antiépileptiques et grossesse [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id article=652
- 80. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. Epilepsy Res. 2003;52(3):147–187.
- 81. Dean J, Robertson Z, Reid V, Wang QD, Hailey H, Moore S, et al. Fetal anticonvulsant syndromes and polymorphisms inMTHFR,MTR, andMTRR. Am J Med Genet A. 1 oct 2007;143A(19):2303-11.
- 82. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. Epilepsia. mai 2009;50(5):1247-55.
- 83. Monographie de DÉPAKINE® [Internet]. [cité 15 mai 2016]. Disponible sur: https://www-evidal-fr.docadis.ups-tlse.fr/showProduct.html?productId=4886#gross
- 84. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. Seizure. mars 2008;17(2):141-4.
- 85. Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. Expert Rev Clin Pharmacol. mars 2010;3(2):183-92.
- 86. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for Women with Epilepsy. Epilepsia. sept 2006;47(9):1419-22.
- 87. Bednarek N, Thiriaux A, Bory J-P. Grossesse et épilepsie: suivi de la grossesse, accouchement et soins du nouveau-né. Epilepsies. 1 oct 2009;21(4):336-41.
- 88. Dupont S. Épilepsie et grossesse. [cité 19 avr 2017]; Disponible sur: http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18607.pdf
- 89. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Rev Sage-Femme. 2007;6(4):216–218.
- 90. Grossesse et accueil de l'enfant Fiche info : Le suivi médical de la grossesse 1310-4c.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1310-4c.pdf
- 91. Group ES, others. Seizure control and treatment in pregnancy Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. Neurology. 2006;66(3):354–360.
- 92. Dupont S. Particularités de la prise en charge de la femme épileptique (contraception, grossesse). Épilepsies. mars 2011;40(3):279-86.

- 93. Grossesses à risque: orientation des femmes enceintes entre les maternités en vue de l'accouchement [Internet]. [cité 29 mai 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses_a_risque_-_argumentaire.pdf
- 94. Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. Seizure. mai 2015;28:57-65.
- 95. Education Thérapeutique du Programmes de formation continue pour professionnels de soins E93849.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2016]. Disponible sur: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf
- 96. Dossier 3-96 Lacroix.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: http://ipcem.org/img/articles/Lacroix.pdf
- 97. Maladie chronique: Appropriation d'une maladie chronique [Internet]. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: http://www.lab-epsylon.fr/conduites-sante/maladie-chronique-appropriation-une-maladie-chronique-94-213.html
- 98. Tourette-Turgis C, Bagnis CI. Éducation thérapeutique. Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitesnep18-56482 [Internet]. 29 juill 2010 [cité 10 janv 2017]; Disponible sur: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/260701/resultatrecherche/1
- 99. ameli.fr Prévalence [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2015.php
- 100. Étude sur les personnes en affection de longue durée : Quelles évolutions en 2007? [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: http://www.fnmr.org/images/ald%204%20dec.pdf
- 101. HAS. Éducation thérapeutique dans la prise en charge des maladies chroniques: Analyse économique et organisationnelle. Médecine Mal Métaboliques. 2008;2(6):643–646.
- 102. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [Internet]. [cité 1 mai 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf
- 103. Loi HPST Article 84 [Internet]. [cité 22 nov 2016]. Disponible sur: http://www.ars.bourgogne-franche-comte.sante.fr/fileadmin/FRANCHE-COMTE/ARS Internet/Soins et accompagnement/ETP Article 84 loi HPST.pdf
- 104. ARS Agences Régionales de Santé: Education Thérapeutique du Patient [Internet]. [cité 22 nov 2016]. Disponible sur: http://www.ars.hauts-defrance.sante.fr/ETP.119260.0.html

- 105. Arrêté du 31 mai 2013 modifiant l'arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient | Legifrance [Internet]. [cité 11 juin 2017]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027482106&c ategorieLien=id
- 106. Un référentiel national pour l'éducation thérapeutique des patients atteints d'épilepsie(s), enfants et adultes [Internet]. [cité 1 mai 2017]. Disponible sur: https://www-sciencedirect-com.docadis.ups-tlse.fr/science/article/pii/S0035378714007735
- 107. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France). Outils d'intervention en éducation pour la santé, critères de qualité: référentiel de bonnes pratiques. Saint-Denis: Éd. INPES; 2005.
- 108. Education Thérapeutique Mieux vivre avec son épilepsie OSCARS Actions [Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur: http://www.oscarsante.org/occitanie/actions/oscars_detail_fiche.php?ref=28353&titre =education-therapeutique--mieux-vivre-avec-son-epilepsie
- 109. Création d'un jeu d'éducation thérapeutique pour les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques main.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2017]. Disponible sur: https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/showarticlefile/1096793/main.pdf
- 110. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. Epilepsy Action Diam Jubil. décembre 2010;19(10):650-5.
- 111. Formulaire d'accord de soins Valproate [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/77299/980501/version/1/file/Valproate_Formul aire-Accord-de-soins_26-05-2015.pdf
- 112. Éducation thérapeutique du patient, comment la proposer et la réaliser? [Internet]. [cité 16 nov 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf

ANNEXE 1 : Classification des crises épileptiques ; Syndromes électrocliniques et autres épilepsies groupées par spécificité de diagnostic





- * La classification en syndrome électroclinique est indépendante des étiologies
- ^ Habituellement non diagnostiquée en tant qu'épilepsie
- + Parfois nommée état de mal électrique du sommeil lent
- ** Formes d'épilepsies ne pouvant pas entrer dans le cadre d'un syndrome ou d'une constellation

ANNEXE 2 : Dénominations communes internationales (DCI) et noms commerciaux des principaux médicaments antiépileptiques (MAE) (21)

DCI	Nom commercial	Abréviation
 MAE ancienne générat 	ion	
Clobazam	Urbanyi [®]	BZD
Clonazépam	Rivotril®	
Diazépam	Valium [®]	
Carbamazépine	Tégretol [®]	CBZ
Ethosuximide	Zarontin®	ETH
Phénobarbital	Gardénal [®]	PB
	Aparoxal® (+ caféine)	
Primidone	Mysoline®	PRM
Phénytoïne	Di-Hydan®	PHT
Valproate de sodium	Dépakine®	VPA
2. MAE nouvelle générati	on	
Gabapentine	Neurontin®	GBP
Lacosamide	Vimpat®	LCS
Lévétiracétam	Keppra®	LEV
Lamotrigine	Lamicatl®	LTG
Oxcarbazépine	Trileptal [®]	OXCBZ
Prégabaline	Lyrica®	PGB
Tiagabine	Gabitril®	TGB
Topiramate	Epitomax®	TPM
Zonisamide	Zonegran [®]	ZNS
3. MAE avec restriction d	'utilisation	
Felbamate	Taloxa®	FLB
Rufinamide	Inovelon®	RFN
Stiripentol	Diacomit®	STP
Vigabatrine	Sabril [®]	VGB

ANNEXE 3 : Mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques (110)

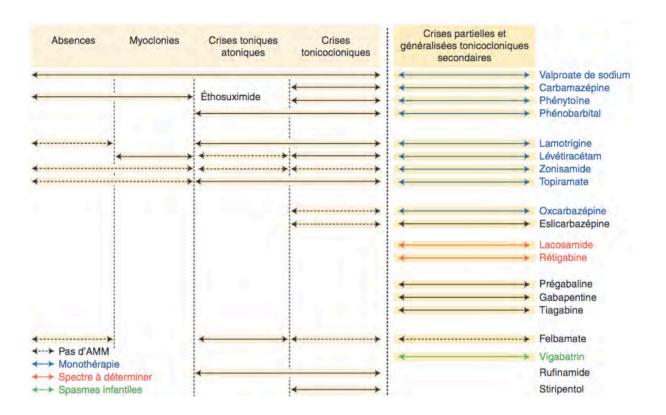
	Decreased Na ⁺	Decreased Ca ²⁺ channels [†]	Increased GABA transmission	Decreased glutamate transmission
Established antiej	oileptic drugs			
Benzodiazepines			++	
Carbamazepine	++			
Ethosuximide		++ (T-type)		
Phenobarbital		?	++	?
Phenytoin	++			
Valproate	?	? (T-type)	+	?
Modern antiepilep	tic drugs			
Eslicarbazepine	++			
Felbamate	+	?	+	+
Gabapentin	?	++ (alpha2-delta)	+	
Lacosamide	+			
Lamotrigine	++	?		
Levetiracetam*		?	?	?
Oxcarbazepine	++			
Pregabalin		++ (alpha2-delta)		
Rufinamide	++			
Tiagabine			++	
Topiramate	+	+	+	+
Vigabatrin			++	
Zonisamide				?
	+	+ (T-type)		

(++) primary action; (+) probable action; (?) possible action.

[†] Unless otherwise stated, action on high voltage activated calcium channels.

Levetiracetam acts by binding to synaptic vesicle protein 2A (SV2A).

ANNEXE 4 : Profil d'efficacité des différentes molécules antiépileptiques(21)



AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANNEXE 5 : Formulaire d'accord de soins - Patientes traitées par valproate (111)

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES PAR VALPROATE

	Document à remplir et à signer	00
einement informées et comprennent les es enfants nés de femmes ayant pris	tir que les patientes qui sont en âge ou vont être en âge d'être enceintes (en âge de procrés risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementa s du valproate pendant la grossesse. le médecin spécialiste et par chaque patiente, avant le début de l'instauration de son traite	ux che
	i-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).	ment p
nformations sur la patiente	ute delivrance du medicament.	
om :	Prénom :	999
i patiente mineure et/ou protégée par la loi, n	om de son représentant*:	
CONFIRMATION PAR	LE MÉDECIN PRESCRIPTEUR	
Je confirme que la patiente susnom valproate est la seule option thérape	amée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le utique.	
J'ai discuté des points suivants avec la	patiente susnommée/son représentant* :	
■ Les enfants nés de mères exposées	au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales	
	troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30 % à 40 %)	
■ La nécessité d'utiliser la dose minima	ale efficace.	
■ La nécessité d'une contraception effi	icace (si la patiente est en âge de procréer).	
■ La nécessité de réévaluer régulièrem	nent le traitement, au moins une fois par an, et si la patiente envisage une grossesse.	
■ La nécessité de consulter en urgence	e si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.	
J'ai remis un exemplaire de la brochu	ure d'information patient à la patiente elle-même/son représentant.*	
Nom du prescripteur :	Date :	
Nom du prescripteur :		
Nom du prescripteur :Signature et tampon :	Date :	
Nom du prescripteur :Signature et tampon :	Date :	
Nom du prescripteur :Signature et tampon :	Date :	
Nom du prescripteur :Signature et tampon :	Date :	
Nom du prescripteur :Signature et tampon :	Date: SON REPRÉSENTANT	
Nom du prescripteur : Signature et tampon : POUR LA PATIENTE/ //euillez lire attentivement ce qui suit Je soussigné(e)	Date : SON REPRÉSENTANT et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord. comprends :	
Nom du prescripteur : Signature et tampon : POUR LA PATIENTE/ /euillez lire attentivement ce qui suit de soussigné(e)	Date : SON REPRÉSENTANT et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord. comprends : st prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements	
Nom du prescripteur : Signature et tampon : POUR LA PATIENTE/ Veuillez lire attentivement ce qui suit de la soussigné(e) Que le traitement par valproate m'es et que le valproate est la seule option Que les enfants nés de mères exposé	Date : SON REPRÉSENTANT et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord. comprends : st prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements	
Nom du prescripteur : Signature et tampon : POUR LA PATIENTE/ Zeuillez lire attentivement ce qui suit de la soussigné(e) Que le traitement par valproate m'es et que le valproate est la seule option Que les enfants nés de mères exposé (environ 10%) et de nombreux types de	Date : SON REPRÉSENTANT et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord. comprends : st prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements n'thérapeutique. des au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales	
Nom du prescripteur : Signature et tampon : POUR LA PATIENTE/ Zeuillez lire attentivement ce qui suit de la soussigné(e) Que le traitement par valproate m'es et que le valproate est la seule option Que les enfants nés de mères exposé (environ 10%) et de nombreux types de	Date: SON REPRÉSENTANT et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord. comprends: st prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements n'thérapeutique. ses au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales le troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%). dois utiliser une contraception efficace.	
Nom du prescripteur : Signature et tampon : POUR LA PATIENTE/ Je soussigné(e) Que le traitement par valproate m'es et que le valproate est la seule option Que les enfants nés de mères exposé (environ 10%) et de nombreux types de Que si je suis en âge de procréer, je Que je n'envisage pas de grossesses	Date: SON REPRÉSENTANT et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord. comprends: st prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements n'thérapeutique. ses au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales le troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%). dois utiliser une contraception efficace.	
Nom du prescripteur : Signature et tampon : POUR LA PATIENTE/ Je soussigné(e) Que le traitement par valproate m'es et que le valproate est la seule option Que les enfants nés de mères exposé (environ 10%) et de nombreux types d'environ 10%) et de procréer, je Que je n'envisage pas de grossesses Que mon traitement sera réévalué ré	Date :	
Nom du prescripteur : Signature et tampon : POUR LA PATIENTE/ /euillez lire attentivement ce qui suit de la soussigné(e) Que le traitement par valproate m'es et que le valproate est la seule option Que les enfants nés de mères exposé (environ 10%) et de nombreux types de la Que si je suis en âge de procréer, je Que je n'envisage pas de grossesses Que mon traitement sera réévalué ré Que je dois demander une consultation	Date :	

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

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

ANNEXE 6 : Pictogramme de renforcement de l'information sur les risques d'utilisation du valproate et de ses dérivés (77)



VALPROATE*+ GROSSESSE = DANGER

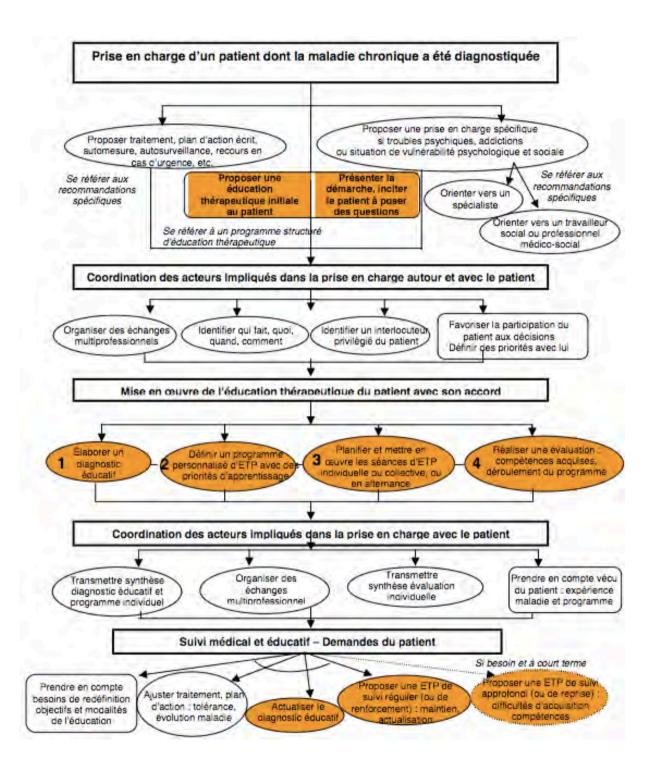
Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements

ANNEXE 7 : Critères de qualité d'un programme d'éducation thérapeutique du patient (112)

L'éducation thérapeutique du patient doit :

- être centrée sur le patient : intérêt porté à la personne dans son ensemble, prise de décision partagée, respect des préférences;
- être scientifiquement fondée (recommandations professionnelles, littérature scientifique pertinente, consensus professionnel) et enrichie par les retours d'expérience des patients et de leurs proches pour ce qui est du contenu et des ressources éducatives;
- faire partie intégrante du traitement et de la prise en charge ;
- concerner la vie quotidienne du patient, les facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux :
- être un processus permanent, qui est adapté à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient ; elle fait partie de la prise en charge à long terme ;
- être réalisée par des professionnels de santé formés à la démarche d'éducation thérapeutique du patient et aux techniques pédagogiques, engagés dans un travail en équipe dans la coordination des actions;
- s'appuyer sur une évaluation des besoins et de l'environnement du patient (diagnostic éducatif), et être construite sur des priorités d'apprentissage perçues par le patient et le professionnel de santé ;
- se construire avec le patient, et impliquer autant que possible les proches du patient ;
- s'adapter au profil éducatif et culturel du patient, et respecter ses préférences, son style et rythme d'apprentissage;
- être définie en termes d'activités et de contenu, être organisée dans le temps, réalisée par divers moyens éducatifs :
 - utilisation de techniques de communication centrées sur le patient,
 - séances collectives ou individuelles, ou en alternance, fondées sur les principes de l'apprentissage chez l'adulte (ou l'enfant),
 - accessibilité à une variété de publics, en tenant compte de leur culture, origine, situation de handicap, éloignement géographique, ressources locales et du stade d'évolution de la maladie.
 - utilisation de techniques pédagogiques variées, qui engagent les patients dans un processus actif d'apprentissage et de mise en lien du contenu des programmes avec l'expérience personnelle de chaque patient,
- être multiprofessionnelle, interdisciplinaire et intersectorielle, intégrer le travail en réseau;
- inclure une évaluation individuelle de l'ETP et du déroulement du programme.

ANNEXE 8 : Intégration de l'éducation thérapeutique à la stratégie thérapeutique dans le champ de la maladie chronique. Les étapes en orange sont spécifiques de la démarche d'ETP (102)



ANNEXE 9 : Questions et propositions de réponse du jeu HAPPYLEPSIE

	VERSION 1	VERSION 2
Question 1 : Thème « Suivi médical »	Désirant un enfant, vous consultez votre gynécologue pour le retrait de votre stérilet. Celui-ci vous demande d'abord de voir votre neurologue.	Vous désirez un enfant. Vous consultez votre gynécologue pour le retrait de votre stérilet. Il/Elle vous demande de voir d'abord votre neurologue.
	Que pensez-vous de sa réaction et pourquoi ? > J'ai prévu de voir mon neurologue	Qu'en pensez-vous ?
Réponse 1	quand je serai enceinte pour la surveillance de mon épilepsie pendant ma grossesse Mon épilepsie étant bien stabilisée depuis plusieurs années, je ne vois pas pourquoi il est utile de voir mon neurologue. Mon traitement me convient parfaitement. Effectivement, c'est le bon moment pour revoir mon traitement avec le neurologue (molécule, posologie) avant de débuter une grossesse.	 J'ai prévu de voir mon neurologue quand je serai enceinte pour la surveillance de mon épilepsie. Mon épilepsie est bien stabilisée depuis plusieurs années. Je ne vois pas pourquoi il est utile de voir mon neurologue. Mon traitement me convient parfaitement. Effectivement, c'est le bon moment pour revoir mon traitement avec le neurologue (molécule, posologie) avant de débuter une grossesse.
	Au cours de votre 6 ^{eme} mois de grossesse, votre neurologue augmente la dose de votre traitement	Vous êtes au 6 ^{ème} mois de grossesse. Vous venez de faire une crise donc
Question 2	antiépileptique car vous venez de faire une crise. Il vous précise que vous le	votre neurologue augmente la dose de votre traitement antiépileptique. Votre
Thème « Suivi médical »	reverrez en consultation dans le mois qui suit votre accouchement pour réadapter le traitement.	traitement devra être réévalué dans le mois qui suit votre accouchement.
	À votre avis pourquoi?	À votre avis pourquoi?

	➢ À cause du risque d'effets	➢ À cause du risque d'effets
	secondaires après l'accouchement	secondaires après l'accouchement
	(possible surdosage après la perte	(possible surdosage après la perte
	de poids).	de poids).
Dánanaa 2	> Pour reprendre le traitement que	> Pour reprendre le traitement que
Réponse 2	vous aviez avant la grossesse.	vous aviez avant la grossesse.
	Le traitement sera adapté à la	> Le traitement sera adapté à la
	nouvelle situation (poids, dosage	nouvelle situation (poids, dosage
	médicament dans le sang, récidive	médicament dans le sang, récidive
	de crise, allaitement).	de crise, allaitement).
	La naissance d'un enfant	
	s'accompagne d'un moins bon	
	sommeil et d'une charge de travail	Vous craignez de faire une crise au
Question 3:	plus importante qui peuvent favoriser	moment où vous changez votre enfant
	les crises. Vous craignez de faire une	sur la table à langer.
Thème « Retour à	crise au moment où vous changez	
la maison »	votre enfant sur la table à langer.	Comment diminuer les risques pour
		votre enfant?
	Comment faire pour diminuer	
	les risques pour votre enfant?	
	Vous changez votre enfant au plus	➤ Vous changez votre enfant au plus
	vite pour qu'il passe le moins de	vite pour qu'il passe le moins de
	temps possible sur la table à	temps possible sur la table à
	langer.	langer.
Réponse 3	Vous vous asseyez par terre et	Vous vous asseyez par terre et
	changez votre enfant au sol.	changez votre enfant au sol.
	Vous faites appel à votre voisine et	Vous faites appel à votre voisine
	amie très disponible Juliette qui se	qui se fera un plaisir de changer
	fera un plaisir de changer votre	votre enfant.
	enfant.	
	Votre amie Cécile vous confie que	Votre amie Cécile vous confie que
Overette = 4 :	donner le bain à sa fille est un	donner le bain à sa fille est un
Question 4:	moment très stressant car elle a peur	moment très stressant.
Thòma " Dataur à	de la mettre en danger en cas de	Elle a peur de la mettre en danger en
Thème « Retour à	crise.	cas de crise.
la maison »	Que lui euggérez veve?	Oue lui euggérez veve?
	Que lui suggérez-vous?	Que lui suggérez-vous?

Réponse 4	 Mettre le moins d'eau possible. Attendre qu'une tierce personne soit là pour l'aider en cas de crise. Ne pas donner de bain à son enfant. 	 Mettre le moins d'eau possible. Attendre qu'une tierce personne soit là pour l'aider en cas de crise. Ne pas donner de bain à son enfant.
Question 5 : Thème « Facteurs de risque »	Vous êtes au 8 ^{eme} mois de grossesse. Votre traitement a été modifié pour la dernière fois il y a 2 ans suite à quoi vous n'avez plus fait de crises. Aujourd'hui alors que vous n'avez pas oublié votre traitement, vous faites une crise.	Vous êtes au 8 ^{ème} mois de grossesse. Vous n'aviez pas fait de crise depuis 2 ans. Aujourd'hui vous faites une crise. Vous n'avez pas oublié votre traitement. Quels facteurs ont pu favoriser la
	Quels sont les facteurs qui ont pu favoriser la survenue de cette crise?	crise?
Réponse 5	 Vous avez pris du poids donc la dose de votre traitement a peut-être besoin d'être augmentée. Votre sommeil est de mauvaise qualité depuis quelques nuits. Vous êtes stressée à l'idée de faire une crise au moment de l'accouchement. 	 Vous avez pris du poids donc la dose de votre traitement a peut-être besoin d'être augmentée. Votre sommeil est de mauvaise qualité depuis quelques nuits. Vous êtes stressée à l'idée de faire une crise pendant l'accouchement.
Question 6 : Thème « Facteurs	Vous arrivez au terme de votre grossesse. Vous êtes inquiète à l'idée de faire une crise le jour de votre accouchement.	Vous arrivez au terme de votre grossesse. Vous avez peur de faire une crise pendant l'accouchement.
de risque »	À votre avis, quels sont les facteurs de risque qui pourraient favoriser une crise le jour J?	À votre avis, quels facteurs peuvent favoriser une crise à ce moment là?
Réponse 6	 La dette de sommeil (travail long et nocturne). La péridurale. L'oubli du traitement le jour J. 	 La dette de sommeil (travail long et nocturne). La péridurale. L'oubli du traitement le jour J.

Question 7 : Thème « Médicaments »	Votre amie Eva vous parle de son désir d'enfant. Son épilepsie n'a jamais été aussi bien équilibrée que depuis qu'elle prend Dépakine [®] . Elle a peur que son enfant soit malformé si elle continue de prendre Dépakine [®] mais s'inquiète que les crises puissent réapparaître si elle l'arrête.	Votre amie Eva ne fait plus de crise depuis qu'elle prend Dépakine [®] . Elle vous parle de son désir d'enfant. Eva a peur que son enfant soit malformé si elle continue Dépakine [®] . Elle a aussi peur de refaire des crises si elle change de médicament.
	Que lui dites vous?	Que lui dites-vous?
Réponse 7 Question 8 :	 Dépakine® et grossesse sont incompatibles. Les antiépileptiques sont plus nocifs pour le fœtus que les crises. Une grossesse sous Dépakine® est possible si surveillée + traitement minimum efficace décidé par son neurologue. Vous ne voulez pas d'enfant pour le moment. Sous pilule contraceptive depuis 5 ans, votre neurologue change aujourd'hui votre traitement 	 Dépakine® et grossesse sont incompatibles. Les antiépileptiques sont plus nocifs pour le fœtus que les crises. Une grossesse sous Dépakine® est possible si surveillée + traitement minimum efficace décidé par son neurologue. Vous ne voulez pas d'enfant pour le moment. Vous êtes sous pilule contraceptive depuis 5 ans. Aujourd'hui votre neurologue change
Thème « Médicaments »	antiépileptique. Il vous recommande de consulter au plus vite votre gynécologue.	votre traitement antiépileptique. Il/Elle vous recommande de consulter votre gynécologue au plus vite.
	À votre avis pourquoi?	À votre avis pourquoi?
Réponse 8	 Certains traitements antiépileptiques diminuent l'efficacité de la contraception orale. Ma pilule contraceptive risque de diminuer l'efficacité de mon traitement antiépileptique. Avec le nouveau traitement, ma pilule sera moins efficace et devra être remplacée par un implant hormonal. 	 Certains traitements antiépileptiques diminuent l'efficacité de la contraception orale. Ma pilule contraceptive risque de diminuer l'efficacité de mon traitement antiépileptique. Avec le nouveau traitement, ma pilule sera moins efficace et devra être remplacée par un implant hormonal.

Question 9 : Thème « Prévention des risques »	Vous allaitez votre enfant et vous réveillez toutes les 2 heures la nuit pour lui donner le sein. La journée vous êtes fatiguée et savez que cela favorise les crises. Votre compagnon a proposé de se lever à votre place mais cela vous tient à cœur de continuer à allaiter votre enfant. Que pouvez-vous faire?	Vous allaitez votre enfant qui vous réveille plusieurs fois par nuit. Vous avez peur de faire une crise à cause du manque de sommeil. Votre compagnon propose de vous aider. Que pouvez-vous faire pour mieux dormir?
Réponse 9	 Vous n'avez pas d'autre choix que d'arrêter d'allaiter, ainsi votre compagnon prépare des biberons de lait maternisé. Vous optez pour un allaitement mixte : lait maternel la journée et biberons de lait maternisé la nuit. Vous utilisez un tire-lait pour continuer un allaitement exclusif. 	 Vous n'avez pas d'autre choix que d'arrêter d'allaiter, ainsi votre compagnon prépare des biberons de lait maternisé. Vous optez pour un allaitement mixte : lait maternel la journée et biberons de lait maternisé la nuit. Vous utilisez un tire-lait pour continuer un allaitement exclusif.
Question 10 : Thème « Prévention des risques »	Vous êtes à 2 mois de grossesse. Vous présentez des nausées et vomissements fréquents surtout dans la matinée après le petit déjeuner. La prise matinale du traitement n'est peut- être pas complète. Que faites-vous ?	Vous êtes à 2 mois de grossesse. Vous avez des nausées et vomissements fréquents surtout après le petit déjeuner. Vous ne savez pas si le traitement antiépileptique que vous prenez le matin va être suffisant et efficace. Que faites-vous ?
Réponse 10	 J'augmente la dose du matin pour m'assurer de l'efficacité du traitement. Je modifie les horaires de prises du traitement. Si je ne fais pas de crise, ce n'est pas grave. 	 J'augmente la dose du matin pour m'assurer de l'efficacité du traitement. Je modifie les horaires de prises du traitement. Si je ne fais pas de crise, ce n'est pas grave.

ANNEXE 10 : Plateau du jeu HAPPYLEPSIE



ANNEXE 11 : Exemple de carte en taille réelle - jeu HAPPYLEPSIE Question 4

Recto:



Votre amie Cécile vous confie que donner le bain à sa fille est un moment très stressant.

Elle a peur de la mettre en danger en cas de crise.

Que lui suggérez-vous?

Verso:

- > Mettre le moins d'eau possible.
- > Attendre qu'une tierce personne soit là pour l'aider en cas de crise.
- Ne pas donner de bain à son enfant.

ANNEXE 12 : Règles du jeu HAPPYLEPSIE

MATÉRIEL

1 plateau, 1 dé, 2 pions, 10 cartes question-réponses, 5 enveloppes pour les cartes et 10 anneaux de couleurs (2 blancs, 2 jaunes, 2 rouges, 2 bleus, 2 verts).

BUT DU JEU

Le jeu est terminé lorsque chacune des 2 équipes a remporté 1 anneau de chaque couleur soit 5 au total.

La couleur d'un anneau correspond à la couleur du thème qui lui est associé :



Médicaments



Suivi médical



Facteurs de risque



Prévention des risques



Retour à la maison

L'équipe doit aller dans 1 case de chaque thème et répondre à la question correspondante. Ceci lui permet de remporter l'anneau de la même couleur.

PREPARATION DU JEU

Chaque équipe choisit un pion et reçoit 5 anneaux, un de chaque couleur.

Chaque équipe place son pion sur la case centrale du plateau de jeu.

Le jeu comprend 5 enveloppes-thèmes. Chaque enveloppe contient 2 cartes question-réponses.

Au début du jeu, chaque équipe lance le dé. Celle qui aura fait le plus grand nombre commence la partie.

LANCEZ LE DÉ

À votre tour de jeu, lancez le dé et avancez votre pion dans n'importe quelle direction, d'autant de cases que l'aura indiqué le dé.

Au début de la partie, déplacez votre pion en partant de la case centrale, sur n'importe lequel des 6 rayons.

À chaque jet de dé, l'équipe peut déplacer son pion soit vers la droite, soit vers la gauche.

Si l'équipe revient sur la case centrale, elle choisit le thème de la question qui va lui être posée.

RÉPONSE

Quand une équipe arrive sur une case-thème, elle se fait poser la question de ce thème par l'équipe adverse qui aura tiré la carte dans l'enveloppe correspondante.

Sur la carte, la question se situe côté dessin. De l'autre côté se trouvent des propositions de réponse. Ces propositions, justes ou fausses, permettront d'apporter une aide à la réflexion.

La réponse formulée par l'équipe doit être validée par l'équipe adverse. Celle-ci attribue ensuite l'anneau puis c'est à sont tour de lancer le dé.

RELANCEZ LE DÉ

Sur le plateau de jeu, il y a 6 cases grises marquées d'un dessin de dés. Si vous atteignez l'une de ces 6 cases, vous relancez le dé, ce qui peut vous permettre par exemple, de changer de direction.

Vous relancez également le dé si vous tombez une nouvelle fois sur une case-thème dont vous avez déjà l'anneau.

FIN DE JEU

Une fois que l'équipe a remporté les 5 anneaux, elle positionne son pion sur la case centrale du plateau. Lorsque les pions des 2 équipes sont sur la case centrale, le jeu est terminé.

ÉVALUATION DU JEU

ATELIER « FEMME ET ÉPILEPSIE »

Pour chaque affirmation, merci de cocher la case correspondant le mieux à votre niveau de satisfaction. Des espaces commentaires vous permettent de préciser vos impressions.

	Pas du tout satisfaite	Pas satisfaite	Satisfaite	Très satisfaite	Extrêmement satisfaite	Commentaires
Les règles du						
jeu sont						
simples.						
Les						
questions						
sont						
adaptées et						
bien						
formulées.						
Le						
déroulement						
du jeu est						
agréable.						
La durée du						
jeu est						
convenable.						
Le jeu						
complète						
bien le						
diaporama.						

S	u	gg	ge	S	tic	or	าร	6 (ď	aı	n	é	lio	OI	ra	at	ic	r)	:																																
																		•				 	 		 	 	 		 			 	 		•										-	 				 		
					•		•					•					-				 •	 	 	 •	 	 	 	 	 	•		 	 	 •		•		•		•	•		•			 				 	•	

TITRE en français : Épilepsie et grossesse : Conception d'un outil d'éducation thérapeutique

RÉSUMÉ en français:

Les femmes épileptiques sont confrontées à des problématiques spécifiques concernant la contraception et la grossesse, surtout liées à la prise d'antiépileptiques. Il est primordial que ces femmes disposent de connaissances et compétences leur permettant une prise en charge adaptée.

Ceci a motivé la création de l'atelier d'éducation thérapeutique (ETP) « Femme et épilepsie » au sein du CHU de Toulouse. Cette thèse a permis de concevoir un outil pédagogique destiné à l'atelier, le jeu HAPPYLEPSIE, en collaboration avec l'équipe ETP en charge de l'épilepsie. Ce travail a d'abord nécessité l'acquisition de connaissances sur l'épilepsie, et plus spécifiquement sur le thème de la grossesse chez les patientes épileptiques (risque tératogène, risque d'aggravation de la maladie, suivi obstétrical spécifique), puis sur l'ETP. Le jeu a pu être testé par des patientes et validé par l'équipe. Il sera présenté à la prochaine réunion nationale ETP organisée par la Lique Française Contre l'Épilepsie.

TITRE en anglais: Epilepsy and pregnancy: Design of a therapeutic education tool

RÉSUMÉ en anglais :

Epileptic women face specific problems regarding contraception and pregnancy, especially related to taking antiepileptic drugs. It is essential for these women to have the necessary knowledge and skills to enable adapted care. This has motivated the creation of the therapeutic education workshop (ETP) « Woman and epilepsy » at the University Hospital of Toulouse. This thesis has allowed the design of an educational tool for the workshop, the game HAPPYLEPSIE, in collaboration with the ETP team in charge of epilepsy. This work firstly required an acquisition of knowledge about epilepsy, and more specifically about pregnancy in epileptic women (teratogenic risk, risk of aggravation of the disease, specific obstetrical follow-up) and finally on ETP. The game has been tested by patients and was validated by the team. It will be introduced at the next national ETP meeting, organized by the French League Against Epilepsy.

DISCIPLINE administrative: PHARMACIE

MOTS-CLÉS: épilepsie, grossesse, antiépileptiques, risque tératogène, éducation thérapeutique, outil pédagogique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III – Paul Sabatier Faculté des Sciences Pharmaceutiques 35 chemin des maraîchers 31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : Monsieur Noël Amouroux

Auteur: Marina Perez