

GROSSESSE ET ÉPILEPSIE : EFFETS NEURODÉVELOPPEMENTAUX DES ANTIÉPILEPTIQUES

par

B. CHABROL, M. MILH

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, les effets tératogènes des antiépileptiques (AE) ont été bien documentés, le premier cas de malformation associé à un anticonvulsivant a été rapporté en 1968 chez un nouveau-né exposé *in utero* à la prise de phénytoïne par sa mère [12]. Puis ont été décrits différents syndromes malformatifs liés à la prise de Valproate (VPA), de Carbamazépine (CBZ)..... Ces effets tératogènes sont bien connus des neurologues, des obstétriciens et dépistés *in utero* pouvant même déboucher sur une indication d'interruption médicale de grossesse en fonction de leur type et de leur retentissement (spina bifida, anencéphalie...).

Il n'en est pas de même des effets neurodéveloppementaux. Si quelques publications déjà anciennes mettaient l'accent sur ce type d'effets délétères [14], ce n'est que tout récemment que des études portant sur de nombreux enfants et prolongées dans le temps ont permis de mieux identifier des troubles des apprentissages, du comportement, voire un réel retard mental, tous ces troubles retentissant sur l'insertion scolaire et donc sur la vie sociale future de ces enfants [3, 6, 11].

MÉCANISMES PATHOGÉNIQUES

Effets développementaux des AE sur le cerveau fœtal

L'effet des anticonvulsivants varie au cours du temps : pendant le premier trimestre de la grossesse des troubles sévères du développement cérébral fœtal peuvent survenir lors de prise d'AE par la mère. Lorsque l'exposition est plus tardive, il apparaît des troubles neurodéveloppementaux secondaires aux effets sur la prolifération et la migration cellulaire [6]. Les AE pourraient ainsi agir sur plusieurs étapes développementales du cerveau fœtal (prolifération, migration, croissance cellulaire, différenciation cellulaire, mort cellulaire et apoptose) entraînant des malformations sévères type anomalie de fermeture du tube neural, malformations cérébrales mais également des anomalies de migration en particulier au niveau des régions hippocampiques. Un travail récent [8] chez l'animal a mis en évidence que l'augmentation extracellulaire de la concentration en GABA secondaire à la prise d'AE maternel (vigabatrin et valproate) induit au niveau du cerveau fœtal des anomalies de la migration à type de dysplasies corticales et

de l'hippocampe. Cette même équipe en 2008 rapporte une anomalie de migration avec une désorganisation des couches corticales secondaire à l'utilisation de la lamotrigine chez le rat [9].

Impact de l'épilepsie maternelle sur le développement fœtal

Il serait beaucoup moins délétère que ce qui est couramment répandu, seules les crises généralisées prolongées en induisant une acidose fœtale auraient un effet sur le fœtus. Holmes et coll, en 2001 [5] ne retrouvent pas d'augmentation de l'incidence des malformations chez les enfants des femmes épileptiques non traitées durant la grossesse (n = 98) par rapport à celle de la population générale. D'autre part, les crises partielles et non convulsives (type absence) n'entraînent pas de modifications métaboliques et circulatoires fœtales [1].

Enfin, des tableaux cliniques identiques ont été observés chez des enfants exposés aux mêmes AE, mais pour d'autres indications maternelles (dépression, douleurs, migraines) [5].

LES MALFORMATIONS OBSERVÉES

Elles sont variées et ont fait l'objet de très nombreuses publications. La plupart de ces malformations se détectent avec les techniques d'échographie actuelles et sont recherchées avec soin. La dysmorphie faciale retrouvée est assez caractéristique, elle est souvent peu évidente à la naissance et devient particulièrement nette au fil du temps.

Une méta-analyse très récente a mis en évidence un risque malformatif calculé à 7,08 % contre 2,28 % dans la population générale [10]. L'incidence de malformations est plus élevée en cas de polythérapie (16,7 %). L'antiépileptique qui entraîne le plus haut taux de malformations est le valproate (10,73 % en monothérapie). Les anomalies les plus fréquemment observées sont des malformations cardiaques à type de defect ventriculaire principalement. Le risque d'une anomalie de fermeture du tube neural est 14,7 fois plus élevé que dans la population générale, cette anomalie étant principalement observée avec le valproate. Les anomalies faciales (fentes), des oreilles et du cou sont 7,8 fois plus fréquentes que dans la population générale.

Il a été également rapporté des problèmes ophtalmologiques à type de myopie ou strabisme [4], des anomalies génito-urinaires ou des défauts de la paroi abdominale, une agénésie du rayon radial. Des anomalies mineures ont été rapportées à type de chevauchements des orteils, une hyperlaxité ligamentaire, et une possibilité d'arachnodactylie.

Une dysmorphie faciale évocatrice a été décrite associant une suture métopique marquée voire même une trigonocéphalie, un nez court avec des narines antéversées et une large ensellure nasale, une petite bouche avec une lèvre supérieure fine et une lèvre inférieure éversée. Les sourcils sont arqués et déficients dans leur partie interne. Des hypoplasies unguéales sont également rapportées. Cette dysmorphie est particulièrement notée chez les enfants dont les mères ont pris du valproate. Des agénésies du corps calleux ou du septum pellucidum ont été rapportées de manière sporadique. Avec la carbamazépine (CBZ), un retard de croissance intra-utérin est noté de manière plus fréquente qu'avec les autres AE [15].

L'ensemble de ces anomalies est actuellement regroupé sous le terme de « fœtopathie aux anticonvulsivants ». Celle-ci comprend des malformations majeures (chez environ 6 à 9 % des sujets exposés) : fentes labiales et palatines, anomalies cardiaques (3 à 9 % des enfants exposés, tout traitement confondu), anomalies de fermeture du tube neural (1 à 2 % des fœtus exposés au VPA et 0,5 à 1 % de ceux exposés à la CBZ) et anomalies génito-urinaires (hypospadias, ectopie). Elle comprend aussi des anomalies mineures (chez 30 % de ces enfants) à type de dysmorphie (hypertélorisme, épicanthus, long philtrum, ensellure nasale marquée), d'anomalies des extrémités (doigts et ongles). Cette dysmorphie est importante à

connaître car elle semble corrélée à l'existence de troubles cognitifs qui ne pourront être évalués de façon précise que plus tardivement. Elle semble donc représenter un réel élément pronostique [7].

DÉVELOPPEMENT NEUROCOGNITIF DES ENFANTS EXPOSÉS *IN UTERO* AUX AE

Dès 1976, Shapiro a mis en évidence un risque accru de déficit intellectuel chez les enfants nés de mères épileptiques traitées pendant la grossesse [14]. Depuis de nombreuses études ont souligné la possibilité de survenue de troubles cognitifs en dehors de toute malformation cérébrale dépistable en échographie anténatale. Ces troubles peuvent être totalement isolés ou associés à un tableau dit de malformations mineures (hypoplasie de la face, en particulier). Les troubles rapportés sont variés : retard de langage, retard global de développement, troubles du comportement, troubles des apprentissages, troubles de la mémorisation [3]. Moore et coll, dans une étude portant sur 57 enfants, rapportaient des troubles du comportement pour 81 % d'entre eux (décrits comme « trait autistique » pour 60 % et « autiste » pour 4 %) et des troubles de concentration associée à une hyperactivité chez 39 % [13]. De plus, 77 % avaient des difficultés d'apprentissage (et parmi eux, les trois quart étant scolarisés dans une école spécialisée), 81 % un retard de langage, 60 % un retard de la motricité globale et 42 % un retard de la motricité fine. Le valproate, la phénytoïne, les polythérapies sont le plus souvent incriminés dans l'apparition de déficit cognitif. L'une des critiques faites à ces publications portait sur le fait qu'il s'agissait pour la plupart d'études rétrospectives avec un manque de recul et de suivi au long terme. Meador et coll, dans un travail très récent, ont effectué un suivi prospectif de 309 enfants nés entre 1999 et 2004 dont les mères avaient pris des AE pendant la grossesse, effectué dans le cadre du registre NEAD (« Neurodevelopmental Effects of Antiepileptics Drugs ») en Grande Bretagne [11]. Ces auteurs ont évalué les fonctions cognitives de tous ces enfants à l'âge de 3 ans et concluent à une diminution du QI chez tous, mais cette diminution est particulièrement nette chez les enfants dont les mères avaient pris du valproate pendant la grossesse.

CONCLUSION

Au total l'emploi d'anticonvulsivants pendant la grossesse entraîne un risque indéniable et non négligeable de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant. Leur fréquence exacte n'est pas encore connue et nécessite l'emploi de registres nationaux et internationaux. Une grossesse chez une femme épileptique traitée devrait être préparée au même titre que chez une femme porteuse d'autre maladie chronique, comme un diabète ou une phénylcétonurie maternelle. Or, seulement 40 % des femmes épileptiques en âge de procréer sont informées de la nécessité de planifier cette grossesse et du risque de tératogénéité des AE [2].

Un questionnement permanent doit être de règle chez une femme épileptique traitée et en âge de procréer. Ce type de médicament est-il vraiment indispensable, quel est le type d'épilepsie que présente cette femme ? Le dogme qui sévit encore de nos jours, « il est plus risqué pour un enfant que sa mère épileptique fasse une crise pendant sa grossesse que de prendre un anticonvulsivant » mériterait d'être revu avec soin et au cas par cas.

B. Chabrol, M. Milh

Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHU Timone, 13385 Marseille Cedex 5

RÉFÉRENCES

1. Barret C, Richens A. Epilepsy and pregnancy : report of an epilepsy research foundation workshop Epilepsy research, 2003; 52: 147-187
2. Bell GS, Nashef L, Kendall S et al. Information recalled by women taking antiepileptic drugs for epilepsy: a questionnaire study. *Epilepsy Res* 2002; 52: 139-46
3. Dean JCS, Hailey H, Moore SJ, et al. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth *J Med Genet* 2002; 39: 251-259
4. Glover SJ, Quinn H, Barter P et al. Ophthalmic findings in fetal anticonvulsant syndrome(s). *Ophthalmology* 2002; 109: 942-7
5. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs *N Engl J Med* 2001; 344: 1132-1138
6. Holmes GL, Harden C, Liporace J et al. Postnatal concerns in children born to women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 11: 270-6
7. Kini U, Adab N, Vinten J, et al. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91: F90-5
8. Manent JB, Jorquera I, Mazzucchelli I, et al. Fetal exposure to GABA-acting antiepileptic drugs generates hippocampal and cortical dysplasias. *Epilepsia* 2007; 48: 684-93
9. Manent JB, Jorquera I, Franco V et al. Antiepileptic drugs and brain maturation : fetal exposure to lamotrigine generates cortical malformations in rats. *Epilepsy Res* 2008; 78: 131-9
10. Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts *Epilepsy Res* 2008; 81: 1-13
11. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597-605
12. Meadow : Anticonvulsant drug and congenital abnormalities. *Lancet* 1968; 2: 1296
13. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes *J Med Genet* 2000 37: 489-97
14. Shapiro S., Hartz SC, Siskind V, Mitchell AA et al. Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects *Lancet* 1976;1: 272-275
15. Wide K, Winbladh B, Tomson T et al. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years *Epilepsia.* 2000; 41: 854-61