



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



NEUROLOGIE ET GROSSESSE

Guide Pratique du Neurologue

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur TAHIRY MERIEME
Née le 11 Avril 1985 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION :NEUROLOGIE

Sous la direction de :
Professeur Mohamed Faouzi BELAHSEN

Session Mai 2017

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	1
INTRODUCTION	5
CHAPITRE I : Sclérose en plaques	7
I- Est-ce que la SEP retentit sur la fertilité ?	8
II- Est-ce que la grossesse aggrave le cours évolutif de la maladie ?	15
III- Gestion du traitement de fond en cas de projet de grossesse	21
IV- Poussée au cours de la grossesse : prise en charge	38
V- Effets de la maladie sur la grossesse et l'accouchement	41
VI- Gestion de la maladie en post-partum	41
ANNEXE I.....	45
CHAPITRE II : Epilepsie	57
I. Effets de la grossesse sur l'épilepsie et la fréquence des crise	60
II. Métabolisme des antiépileptiques pendant la grossesse	62
III. Risques liés à l'épilepsie pendant la grossesse	66
IV. Tératogénicité des traitements antiépileptiques.....	68
1. Malformations structurelles	68
a) Risque en fonction de la molécule.....	69
b) Existe-t-il des patterns de malformations liés à chaque molécule ?	70
c) Effet dose dépendant.....	72
d) Monothérapie versus polythérapie	75
e) Autres facteurs de risque	75
2. Influence des antiépileptiques sur le développement cognitif ultérieur de l'enfant	76
V. Supplémentation vitaminique	78
VI. Allaitement	80
VII. Accouchement et post partum	82
1. Voie d'accouchement	82

2. L'exposition indirecte aux antiépileptiques ingérés par la mère entraîne-t-elle des effets symptomatiques chez le nouveau-né	84
3. Gestion de la maladie en post partum.....	85
VIII. Contraception	86
ANNEXE II	91
CHAPITRE III : Myasthénie	104
I. Myasthénie chez la femme en âge de procréer : particularités.....	106
II. Effets de la grossesse sur la maladie	106
III. Effets de la maladie sur la grossesse	108
IV. Thymectomie chez la jeune femme avec désir de grossesse.....	108
V. Gestion des traitements pendant la grossesse et l'allaitement.....	109
1. Traitements symptomatiques	109
2. Traitements de fond.....	110
VI. Planification de la grossesse.....	116
VII. Poussée et crises myasthéniques pendant la grossesse et en post partum.....	116
VIII. Gestion du travail et de l'accouchement	120
IX. Période du post partum.....	123
X. Prise en charge du nouveau né.....	124
XI. Myasthénie à anti Musk.....	127
ANNEXE III	130
CHAPITRE IV : Céphalées	139
I- Introduction	142
II-Céphalées primaires : Migraine	143
A- Contraception chez la femme migraineuse.....	143
1- Quelle est l'influence de la contraception sur la maladie migraineuse ?.....	143
2- Risque d'AVC ischémique chez les femmes migraineuses qui utilisent une contraception hormonale	144

3- Interactions médicamenteuses entre traitements antimigraineux/et contraception hormonale	148
B- Impact de la grossesse sur la migraine	149
C- Influence de la migraine sur la grossesse	150
D- Traitements de la migraine chez la femme enceinte	151
1- Traitement de la crise	151
2- Traitement de fond	153
3- Migraine du post partum.....	155
E- Traitement de la migraine et allaitement.	155
III- Céphalées de novo survenant pendant la grossesse	158
A- Introduction	158
B- Rappel sur la physiologie de la grossesse.....	160
C- Imagerie.....	162
D- Etiologies	166
1) Troisième trimestre et post partum.....	166
1) Prééclampsie.....	166
2) Eclampsie	168
3) Thrombose veineuse cérébrale	171
4) Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible	173
5) Encéphalopathie postérieure réversible	178
6) Accident vasculaire ischémique	179
7) Hémorragie méningée.....	183
8) Dissection d'une artère cervicale	183
9) Tumeurs intracrânienne	184
10) Céphalées du post partum	186
2) Premier et deuxième trimestres.....	190
1) Hypertension intracrânienne idiopathique	190
2) Autres	191
ANNEXE IV.....	194

INTRODUCTION

La grossesse est une situation fréquente dans la vie de toute jeune femme. Elle reste naturelle et physiologique mais s'accompagne d'un bon nombre de modifications adaptatives intéressant le statut hormonal, le fonctionnement des viscères et du système immunitaire ainsi que la vie psycho affective et sociale.

Etant donné la prédominance féminine qui caractérise un grand nombre de pathologies neurologiques, le neurologue est fréquemment confronté à des patientes jeunes enceintes ou en désir de procréer. Son rôle est de conseiller, accompagner le couple dans son projet de procréation : planifier la grossesse, apporter les explications nécessaires concernant les interactions maladie neurologique et grossesse, les risques qu'encourt le fœtus et le futur nouveau né (tératogénicité, risques liés à la maladie neurologique de la maman, possibilités d'allaitement..), les options thérapeutiques possibles et le rapport bénéfice-risque de chacune, ainsi que les particularités de la prise charge obstétricale (gestion du travail, voie d'accouchement, médicaments anesthésiants etc...).

L'objectif de ce travail est de faire une revue de la littérature concernant les différentes maladies neurologiques en situation de grossesse et d'en ressortir les explications théoriques et les conduites pratiques permettant aux médecins neurologues de répondre aux questions de leurs patientes et de gérer leurs grossesses convenablement selon les recommandations des sociétés savantes.

SCLEROSE EN PLAQUES ET GROSSESSE

I. Est-ce que la SEP retentit sur la fertilité ?

1- fertilité

Les femmes atteintes de SEP sont généralement supposées avoir le même taux de fertilité que la population générale. Cependant, certaines données suggèrent une réduction de la fertilité aussi bien chez l'homme que chez la femme atteinte de SEP. En gros, la question fertilité et SEP n'a jusqu'à ce jour pas été suffisamment étudiée.

Une étude allemande réalisée en 2015 a procédé au dosage enzymatique de l'hormone anti Mullerienne*, chez des femmes en âge de procréer atteintes de SEP. Il s'agit d'une étude cas témoins ayant comparé 76 femmes SEP RR à 58 sujets contrôles. L'étude a relevé des taux significativement réduits de l'AMH ($p < 0.04$) chez les SEP RR. D'autres parts, la proportion de femmes ayant des taux très bas en AMH ($< 0.4 \text{ ng/ml}$ pour une valeur normale chez la femme jeune réglé : 2 – 6.8 ng/ml, son taux varie peu au cours du cycle) était significativement plus importante chez le groupe patientes versus les sujets contrôles ($p < 0.05$). A noter que la majorité des patientes incluses n'étaient sous aucun ttt DMT au moment de l'étude. [5,11]

Le recours aux méthodes de procréation médicalement assistée semble être plus élevé chez les femmes atteintes de SEP comme le suggère le registre finlandais [6]

Les raisons derrière cette constatation (usage de méthodes de procréation) sont nombreuses :

Retard ou report du désir de procréation : voir choix personnel de ne pas avoir d'enfants, principalement imposés par les contraintes liées à la maladie

Fréquence élevée des dysfonctions sexuelles :

la prévalence des troubles sexuels fluctue entre 35% et 87% selon les séries.[14,15,16,17] Une étude réalisée au sein de notre formation auprès de 50 patients atteints de SEP (25 femmes et 25 hommes) a retrouvé une fréquence globale des troubles sexuels de 56%. (64% chez les hommes, et 48% chez les femmes).

Ils peuvent être présents précocement dès le début de la maladie ou survenir après une durée d'évolution. Ils retentissent certes sur la qualité de vie, mais également sur la fertilité du couple. Les troubles sexuels les plus fréquemment rapportés **chez les femmes** sont par ordre décroissant **la baisse de la libido, la dysorgasmie**, les troubles de l'excitation, les troubles de la sensibilité au niveau des organes génitaux externes et la dyspareunie souvent en rapport avec une sécheresse vaginale et défaut de lubrification (18—72 %). [14,15,16,17]

* L'hormone anti-müllérienne est corrélée chez la femme au nombre de follicules primaires, elle est un marqueur de la réserve folliculaire utile dans les programmes d'assistance médicale à la procréation

Chez l'homme, il s'agit en premier lieu des **dysfonctions érectiles (37–85%)**, puis des troubles de l'éjaculation (44—77 %), suivis des troubles de la libido (9–71%), d'une dysorgasmie (0—57 %) et enfin des troubles de la sensibilité (6—50%). [14,15,16,17].

Fréquence élevée des troubles hormonaux et endocriniens

Chez l'homme : les données sur la fertilité chez l'homme atteint de SEP sont très limitées avec une seule étude cas-témoins publiée en 2008 qui a analysé le profil endocrinien, l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (HHT), ainsi que la qualité du sperme chez un groupe de 68 patients hommes âgés de 18 ans ou plus, versus 48 sujets contrôles. Les auteurs ont procédé chez les deux groupes à un examen clinique de routine, des dosages plasmatiques des hormones sexuelles, un

spermogramme standard, ainsi qu'une évaluation de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire par l'usage de la GnRH et de tests par l'hormone HCG.

L'étude a révélé que les taux sériques moyens de LH, de FSH et de testostérone chez les patients atteints de SEP étaient significativement inférieures aux taux sériques moyens des sujets contrôles ($p=0,01$). L'administration de l'analogue de la GnRH n'a pas produit une augmentation significative des taux de FSH et de LH chez les patients atteints de SEP comparativement aux sujets témoins ($p=0,001$). Concernant le spermogramme, le nombre total, la mobilité des spermatozoïdes ainsi que le pourcentage des spermatozoïdes à morphologie normale étaient plus faibles chez les patients atteints de SEP par rapport aux témoins. [12]

La plupart des patients atteints d'une forme progressive avaient des anomalies de l'axe HHT plus marquées et plus sévères par rapport à ceux atteints d'une forme rémittente. Par ailleurs, la plupart des sujets du groupe patients présentaient un état d'hypogonadisme hypogonadotrophique et une altération de la fertilité.

Les auteurs ont constaté que l'atteinte à l'axe HHT serait à la fois centrale hypophysaire et gonadique testiculaire. [12] d'autres études restent nécessaires pour élucider les mécanismes physiopathologiques

Chez la femme : une étude cas témoins similaire a procédé au dosage de la prolactine et des hormones sexuelles (sex hormone binding globuline, œstrogène libre et lié, androgènes) chez 14 femmes atteintes de SEP, ayant par ailleurs un cycle menstruel régulier, et ne présentant pas de problème de fertilité. [13] Les prélèvements de sang ont été réalisés chez les deux groupes en début de la phase folliculaire du cycle. **Les femmes atteintes de SEP présentaient des taux d'œstrogènes significativement plus faibles ($p<0.01$) et des taux de FSH et LH significativement plus élevés ($p<0.05$) au début de la phase folliculaire du cycle.**[13]. Il est intéressant de

noter que les niveaux de base de FSH au début de la phase folliculaire sont fortement liés à l'étendue de la réserve ovarienne; Les taux de FSH circulants supérieurs à 10 UI/l sont considérés comme un marqueur de réserve ovarienne réduite, tandis que les niveaux de FSH supérieurs à 15 UI/l indiquent une réserve ovarienne pathologiquement faible. Une faible réserve ovarienne est fortement corrélée à l'infertilité féminine due à la mauvaise qualité des ovocytes, qui ne peut être surmontée même avec les technologies de reproduction les plus sophistiquées. [18,19]

Fréquence élevée de l'endométriose chez les femmes atteintes de SEP : La sclérose en plaques est significativement plus fréquente chez les femmes atteintes d'endométriose pelvienne (fréquence sept fois plus élevée que dans la population féminine nord-américaine en général) .

L'endométriose est une maladie fréquente caractérisée par la présence de tissu ectopique de l'endomètre dans la cavité abdominale, affectant souvent l'ovaire (endométriome ovarien) ou provoquant des adhérences dans le bassin. Bien que bénigne, l'endométriose est une maladie chronique et récurrente qui a un impact considérable sur la fertilité, surtout aux stades avancés, lorsque la perturbation de l'anatomie pelvienne peut avoir lieu, compromettant la fonction de la trompe. Même à des stades plus précoces et peu sévères de la maladie, l'endométriose peut affecter négativement la fertilité en perturbant l'environnement biochimique et immunologique intra-abdominal sur le site où la fécondation a lieu. Enfin, le traitement chirurgical des endométriomes ovariens (cystectomie laparoscopique) provoque inévitablement un certain degré de traumatisme ovarien, la perte d'une partie du tissu normal et une diminution de la réserve folliculaire ovarienne. [4, 7]

Effets de certains traitements utilisés dans la SEP sur la fertilité

- Immunosuppresseurs : Cyclophosphamide, Mitoxantrone,
- Antidépresseurs : qui peuvent avoir comme effet secondaire une réduction de lalibido ou des troubles érectiles.
- Baclofen : Effets indésirables rares (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000)
: Idées suicidaires, agitation, troubles de la personnalité, obstruction intestinale aiguë, déshydratation, chute des cheveux, **trouble de l'érection** (source : notice du médicament)

2-Techniques de procréation médicalement assistée :

Il n'existe pas à ce jour de grandes études sur l'effet des techniques de reproduction assistée sur la SEP. Cependant, un certain nombre de petites séries ont été publiées. Elles suggèrent qu'il existe un risque accru de poussée lié à l'utilisation de certaines techniques de procréation médicalement assistée. Les deux facteurs qui semblent augmenter le risque de poussée semblent être :

- **un cycle infructueux de procréation médicalement assistée** : les femmes qui subissent une fécondation in vitro et ne conçoivent pas après peuvent avoir un risque augmenté d'une activité clinique et d'IRM de la maladie dans les 3 mois suivant la procédure. [51,52]
- **l'utilisation d'un analogue de la gonadotropine- Releasing- Hormone (GnRH)** : la seule étude prospective sur la procréation médicalement assistée chez les patients atteints de SEP a montré un risque 7 fois plus élevé de survenue poussée après avoir reçu un traitement par un analogues de la GnRH. [53]

Par conséquent, bien que les preuves soient limitées à l'heure actuelle, (nombre des patientes incluses dans cette étude ne dépasse pas 100) **on pourrait conseiller aux spécialistes de la fertilité de proposer si possible, face aux patientes atteintes de SEP, un protocole de PMA qui ne comportant pas d'analogues de la GnRH.**

3- Contraception orale et SEP :

Peu d'étude se sont intéressées à l'impact de la contraception orale sur le risque de développer une SEP ou sur le cours évolutif de celle-ci. Une revue de littérature publiée en 2016 a permis de conclure –avec un niveau de preuve limité– que L'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COC) ou de contraceptifs oraux simples (type non précisé) chez les femmes atteintes de SP n'aggrave pas l'évolution clinique de la maladie. Les auteurs n'ont pas retrouvé d'étude ayant examiné la sécurité d'autres méthodes contraceptives ni d'études ayant examiné les autres effets (maladie thromboembolique, modifications de la densité minérale osseuse) liés à l'utilisation de la contraception chez les femmes atteintes de SEP. Quelques études ont également observé un degré de handicap moins sévère parmi les patientes ayant utilisé des contraceptifs oraux par rapport à celles qui n'en avaient pas eu. [36, 37]

DMT et contraception orale : aucune donnée publiée ne suggère que les contraceptifs oraux interagissent de manière négative avec les traitements de fond. Un petit essai randomisé sur l'usage de l'interféron bêta et des contraceptifs oraux a suggéré un avantage possible de cette « association thérapeutique » avec une réduction du taux annualisé de poussées et de l'activité IRM.

Messages à retenir

La question de la fertilité chez les patients atteints de SEP, manque de données définitives. A la lumière des études sus-citées et des données actuellement disponibles, nous proposons des conduites de bonne pratique :

- Globalement, les patients devraient être informés que la SEP n'a pas d'impact significatif sur la probabilité de conception (ni sur le développement fœtal, ni sur le déroulement de la grossesse et la capacité de mener celle-ci à terme).
- En cas de recours aux méthodes de PMA, il serait préférable de proposer, si possible, un protocole évitant l'usage des analogues de la GnRH ou de choisir de poursuivre un ttt de fond à base d'AG ou INF bêta pendant la procédure. [9]
- Globalement, il n'existe pas de contre-indications à utiliser les contraceptifs oraux chez la femme atteinte de SEP.
- Il est important de vérifier les interactions entre les contraceptifs oraux et d'autres médicaments qui pourraient être administrés à un patient atteint de SEP, comme des stéroïdes ou des antibiotiques.
- Il n'existe pas à l'heure actuelle de données sur le risque thrombo-embolique et les modifications de la densité osseuses liés à la CO chez les femmes atteintes de SEP.

II- Est-ce que la grossesse aggrave le cours évolutif de la maladie ?

1- L'étude PRIMS

Jusqu'à la fin du 20e siècle, il était admis par le monde neurologique que la grossesse augmentait le risque de poussée et de handicap ce qui aboutissait à déconseiller aux patientes atteintes de SEP d'avoir un enfant, voire même de préconiser des avortements thérapeutiques. Un changement de paradigme s'est produit en 1998 lorsque Confavreux et ses collègues ont publié l'étude **PREGNANCY IN MULTIPLE SCLEROSIS (PRIMS)** qui a eu le mérite de clarifier les conséquences de la grossesse sur le cours évolutif de la maladie.

PRIMS a été la première grande étude prospective visant à comprendre l'influence de la grossesse sur le taux de poussées annualisées et le risque de progression de la SEP.

L'étude a suivi 254 femmes européennes ayant une SEP rémittente récurrente RR pendant la période de leurs grossesses et jusqu'à 1 an du post partum. Elle a comparé le taux annualisé de poussées (TAP) pendant la grossesse et le post-partum au TAP durant l'année qui a précédé la conception, chaque patiente ayant servi comme son propre sujet contrôle.

Dans cette étude¹, **il a été observé une réduction du TAP pendant la grossesse, particulièrement significative au cours du troisième trimestre, puis une réascension du taux de poussées au cours des trois premiers mois du post-partum, comparativement à l'année précédant la grossesse.** Ensuite le taux annualisé de poussées sur la période allant du 4^{ème} au 12^{ème} mois du post-partum rejoint des valeurs comparables à celles de l'année pré-grossesse **voir Figure1. Ainsi seul le premier trimestre du postpartum est associé de manière significative à un risque**

élevé de poussées, quoique dans l'étude, seulement 28 % des femmes aient véritablement présenté une poussée durant cette période.

Lorsque le taux annualisé de poussées pour la période combinée de 12 mois comprenant les 9 mois de grossesse et les 3 premiers mois du post-partum a été comparé au TAP sur l'année précédant la grossesse, aucune différence significative n'a été observée.(54)Ainsi, l'évènement «grossesse» semble en fait simplement décaler l'activité normale de la maladie, ce qui le rend plutôt neutre en termes de fréquence de poussées.

D'autres parts, la progression du handicap ne semble pas s'accélérer en post partum comparativement à la période prépartum.

Ainsi le taux global de progression du handicap n'a pas changé au cours de la période d'étude, en dépit de l'augmentation du TAP dans les 3 premiers mois du post partum. La médiane d'augmentation du score Kurtzke RSS sur les 33 mois de la période d'étude a été de 0.7 : une valeur qui reste acceptable et en accord avec ce qui est connu de l'histoire naturelle des formes peu invalidantes de la SEP chez la femme. D'autres auteurs (Ranmarker et Anderson) ont même défendu un effet favorable des grossesses à long terme sur le délai de passage à la progression, le délai d'atteindre un EDSS à 6, et le temps de passage à la chaise roulante.

L'analgésie péridurale et l'allaitement n'augmentent pas le risque de poussées ni d'aggravation du handicap dans la période du postpartum.

Conclusions de l'étude PRIMS

La période de grossesse(en particulier le troisième trimestre) s'accompagne d'une réduction de la fréquence des poussées.

Les trois premiers mois du post partums sont associés à un risque élevé de poussées

La grossesse n'augmente pas le Taux Annualisé de Poussées, mais semble « décaler » les poussées dans le temps.

La grossesse n'augmente pas la vitesse de progression du handicap.

L'analgésie péridurale et l'allaitement n'augmentent pas le risque de poussées ni d'aggravation du handicap dans la période du postpartum.

Il paraît raisonnable de conclure que la grossesse n'exerce aucun effet délétère sur la maladie ni en terme de fréquence des poussées ni en terme de vitesse de progression du handicap.

2- Facteurs de risque des poussées du post partum

Une étude ayant repris les résultats de PRIMIS² s'est intéressée aux facteurs de risque des poussées du post-partum. Deux facteurs semblaient être prédictifs d'un risque élevé de poussées au cours des trois premiers mois du post partum :

- **Le nombre de poussées durant l'année précédant la grossesse** : le risque est 1,7 fois plus élevé avec chaque poussée vécue pendant l'année avant la grossesse $P < 0,002$
- **Le nombre de poussées survenues au cours de la grossesse** : 1,8 fois plus de risque pour chaque poussée survenue pendant la grossesse $p = 0,02$
- Il convient de mentionner deux autres facteurs qui étaient faiblement corrélés au risque de poussée du post partum² :
- **Le score DSS à la conception** : les patientes qui avaient un DSS plus élevé au début de la grossesse étaient également plus susceptibles d'avoir une poussée post-partum (odds ratio = 1,3, $P = 0,04$: ce facteur était à la limite de la significativité et ne demeurait pas significatif en analyse multi variée)
- **le nombre d'années d'évolution** de la maladie semblait être faiblement corrélé au risque de poussées du post partum : $p = 0,01$ en analyse multi variée.

En revanche, la survenue d'une poussée du post-partum n'était corrélée ni à l'allaitement maternel, ni à l'usage de l'analgésie épidurale, ni à l'âge de la patiente au début de la maladie, ni à l'âge de la femme à la conception, ni au nombre total de poussées avant la grossesse, ni au sexe du nouveau né.

Parmi les 33 femmes qui ont eu au moins une poussée à chaque période (avant la grossesse et au début de la grossesse) et qui ont été suivies au moins jusqu'à la fin du premier trimestre du post partum, 20 femmes (61%) n'ont pas présenté de poussée au cours du premier trimestre du postpartum. En revanche, 14 femmes (16%) des 87 femmes libres de poussées au cours de ces périodes ont

connu au moins une poussée après l'accouchement. De plus, le risque de poussées dans le premier trimestre du post-partum ne pouvait pas être prédit de façon fiable pour une patiente donnée, même avec les modèles statistiques. Dans la meilleure analyse multivariée proposée, 28% des femmes ont été mal classées.

Ces résultats pourraient orienter les futurs essais thérapeutiques visant à prévenir les poussées du post-partum, mais ils demeurent insuffisants. **En effet, il n'existe à ce jour, aucun outil clinique permettant d'identifier à l'avance et avec certitude, les femmes atteintes de sclérose en plaques qui présenteront éventuellement une poussée du post partum.** [2]

Conclusion de l'étude :

- Le taux de poussées augmente significativement au cours du premier trimestre du post partum,
- Les données concernant la deuxième année du post partum retrouvent un taux de poussées semblable à celui de l'année avant conception.
- Les femmes ayant une plus grande activité de la maladie dans l'année avant la grossesse et pendant la grossesse ont un risque plus élevé de poussée dans le premier trimestre du post partum.

Une large cohorte internationale³ ayant recensé 893 grossesses chez 674 femmes atteintes de SEP a relevé deux facteurs significativement associés aux poussées du post partum (PPP) :

- o **Un taux annualisé de poussée élevé dans les deux ans pré-conception :** augmente le risque de PPP avec un **OR ajusté : 14.1** ; $p < 0.001$, c'est le facteur prédictif le plus puissant, même après ajustement des facteurs confondants.
- o **l'utilisation d'une DMT (disease modifying therapy) dans les deux ans précédant la conception** est un **facteur protecteur** réduisant de 45% le risque de

poussée pendant les 3 premiers mois du post partum, indépendamment du TAP en préconception. (OR : 0.55 avec $p=0.034$ en analyse multivariée)

Les auteurs ont constaté que le TAP pendant la période préconception reste le facteur prédictif le plus puissant des poussées précoces du post-partum, même après ajustement (correction) des autres paramètres cliniques. Cela pourrait suggérer qu'un bon contrôle de la maladie avant conception pourrait améliorer l'évolution à court terme en post partum.

Messages à retenir

- plus la maladie est active durant les deux années avant et pendant la grossesse, plus important sera le risque de survenue de poussées du post partum.
- l'utilisation d'un DMT avant conception est un facteur protecteur indépendant contre les poussées du post partum.
- il en ressort que toute grossesse chez une femme atteinte de SEP, ne devrait être autorisée qu'après une période de stabilité –clinique et radiologique- de la maladie d'au moins 1 an.

3- hypothèses physiopathologiques

La grossesse correspond pour l'organisme féminin à une période d'acceptation immunologique du non-soi provenant des antigènes fœtaux issus du père. Cette situation immunologique est la conséquence de l'action immunomodulatrice des hormones sexuelles dont les taux sont très élevés pendant la grossesse. **Les œstrogènes favorisent la sécrétion des cytokines TH2 (IL-6, IL-10) qui permettent d'antagoniser les cytokines TH1 (interféron- γ , IL-2, TNF- α) pro-inflammatoires**, ce qui aboutit à une acceptation du fœtus, associé à d'autres facteurs biologiques plus complexes.

La SEP est principalement considérée comme une maladie immunologique inflammatoire à médiation cellulaire lymphocytaire TH1, avec perméabilité accrue de

la barrière hémato-encéphalique, libération de médiateurs solubles pro-inflammatoires TH1, recrutement d'autres cellules immuno-compétentes, attaque de la myéline et de l'axone. **La grossesse orientant la balance cytokinique sur le versant TH2-anti cytokines TH1, l'activité inflammatoire de la SEP est donc ralentie.** En revanche, après l'accouchement, la balance cytokinique s'inverse au profit du versant TH1 pro-inflammatoire, ce qui explique la réactivation de la maladie en post-partum. Cette modification de l'activité cytokinique correspond à la chute des hormones sexuelles, de l'unité foetoplacentaire en particulier, juste après l'accouchement. [62-63]

III- Gestion du traitement de fond au cours de la grossesse

Compte tenu de la foetotoxicité et la tératogénicité d'un bon nombre de DMT, il faut insister auprès de tout patient sexuellement actif sous un traitement de fond, sur la nécessité d'une contraception efficace [54].

1- Injectables première ligne (Interférons bêta et acétate de Glatiramer)

L'Intérferon bêta (INF bêta) est le traitement de fond le plus ancien et pour lequel il existe le plus de données concernant la grossesse.

L'interféron bêta a montré un effet abortif chez l'animal quand administré à une dose 2,8 à 40 fois la dose humaine recommandée [20]. Cet effet n'a pas été noté dans les études chez l'homme [21, 22, 23]. D'autre part, il n'existe aucune preuve de risque accru de malformations congénitales sous INF bêta chez l'homme. [22] Cependant, en raison des fausses couches observées chez l'animal, il est classiquement conseillé d'arrêter l'INF bêta 1 à 2 mois avant conception [54].

l'Acétate de Glatiramer (AG) : les données concernant l'AG et grossesse sont les plus favorables parmi toutes les DMT. Il n'existe aucune preuve d'un risque accru de troubles de la fertilité, de fausses couches ni de malformations congénitales dans les 500 cas rapportés dans la littérature.[24].

L'INF bêta et l'AG sont des thérapies anciennes pour lesquelles il existe un très bon recul, et qui présentent le plus grand taux d'exposition pendant la grossesse. On n'a jusqu'à ce jour, jamais signalé de problème particulier. Ainsi, certains auteurs suggèrent que ces deux médicaments ne nécessitent pas de Wash-out avant conception. C'est-à-dire qu'**on peut les arrêter une fois la grossesse est déclarée**. D'autre part, L'acétate de Glatiramer et, à une moindre mesure, l'interferon bêta, **ont été autorisées pendant la grossesse** pour les patientes chez qui il serait risqué de rester sans ttt de fond de façon prolongée [25,26,27,28].

Allaitement : L'acétate de Glatiramer et l'Interferon bêta sont des molécules de grande taille qui ne sont pas susceptibles d'être transférées dans le lait maternel en grandes quantités et seraient donc probablement **sans danger pendant l'allaitement**. Bien qu'aucune étude chez l'homme n'ait été publiée concernant l'acétate de Glatiramer, une petite étude a été réalisée avec de l'interféron Bêta et a montré que la quantité de médicament présente dans le lait maternel était de 0,006% de la dose maternelle et serait sans effets secondaires pour le bébé. [29]

2- Les traitements de fond par voie orale :

Fingolimod : le Fingolimod ne semble pas réduire la fertilité. Des études chez l'animal sur le Fingolimod ont apporté une preuve de tératogénicité et d'embryoléthalité à des doses inférieures à la dose thérapeutique utilisée chez l'Homme. Les malformations les plus fréquentes étaient la persistance du canal artériel et la communication interventriculaire.

Les résultats d'un registre de 66 grossesses menées sous Fingolimod ont été récemment publiés [31]. On a retrouvé un **taux d'avortements spontanés légèrement plus élevé** par rapport à la population générale. Des **malformations multiples** ont été signalées (des acranies, une malformation du tibia et une tétralogie de Fallot..).

Le Fingolimod est connu pouvoir traverser la barrière placentaire. Il nécessite un **Washout de 2 mois** avant conception. Il est excrété dans le lait maternel animal et est biodisponible par voie orale; Par conséquent, il **ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement** [54]

Dimethyl Fumarate : les doses élevées utilisées chez l'animal ont été responsables d'un taux élevé de fausses couches, une réduction du poids fœtal et un retard de maturation osseuse. Chez les rats, une toxicité testiculaire a été observée aux plus fortes doses testées, (retard de maturation des organes génitaux, petit poids testiculaire, augmentation du nombre des spermatozoïdes à mobilité réduite). Des troubles neurocomportementaux ont été observés à toutes les doses testées.

Chez l'Homme, une série de 45 femmes exposées au fumarate de diméthyle pendant le début de la grossesse a été rapportée. Les auteurs n'ont relevé aucune preuve d'un effet délétère du médicament sur les bébés qui sont nés. Par ailleurs, le Diméthyle Fumarate ne semble pas réduire la fertilité chez l'Homme.

La demi-vie du Diméthyl Fumarate est extrêmement courte (à peu près une heure). Par conséquent, bien qu'il **ne puisse être poursuivi après la grossesse, il peut être interrompu peu de temps avant conception.**

Aucune information n'est disponible concernant le Diméthyle Fumarate et le lait maternel humain. **Il doit donc être évité pendant l'allaitement.**

Teriflunomide : le teriflunomide est **contre-indiqué pendant la grossesse** en raison d'études chez l'animal qui ont démontré une embryotoxicité et une tératogénicité à des doses égales voire inférieures à celles utilisées cliniquement chez l'homme.

En cas de projet de grossesse ou de grossesse accidentelle, la femme elle doit suivre un **protocole d'élimination rapide** du médicament à base de cholestyramine ou de charbon activé par voie orale pendant quelques jours. (Cette dernière permet une réduction rapide des taux de médicament à $<0.02 \mu\text{g/ml}$. Car sinon le médicament peut persister dans l'organisme jusqu'à 2 ans.)

Une série récente a rapporté 70 grossesses avec exposition au Teriflunomid. Le taux d'avortement spontanés n'était pas différent de la population générale, et aucune malformation grave n'a été rapportée [30].

Le Teriflunomide n'a pas d'effet connu sur la fertilité masculine, bien que les études sur les animaux aient démontré une réduction du nombre de spermatozoïdes.

Le médicament est détecté dans le sperme à des concentrations très faibles et peut être inoculé à la partenaire en l'absence de barrière contraceptive. L'exposition par voie du sperme est détectable au niveau plasmatique à des niveaux 100 fois inférieurs à la dose thérapeutique. Sur les 19 grossesses engendrées par des parents de sexe masculin sous Teriflunomide, aucune n'a montré de preuve de malformation ou de taux accru de fausses couches. Néanmoins, **les hommes**

sexuellement actifs sous Teriflunomide devraient utiliser une méthode contraceptive efficace, et en cas de désir d'avoir un enfant, il faudra leur faire suivre le protocole d'élimination rapide du médicament[54].

Allaitement : des études chez l'animal ont détecté le Teriflunomide dans le lait maternel; Par conséquent, **le Teriflunomid est contre-indiqué pendant l'allaitement.**

PROTOCOL D'ELIMINATION RAPIDE DU TERIFLUNOMIDE

1- Cholestyramine 8 g toutes les 8 heures pendant 11 jours.

Si la dose de 8 g x3/j n'est pas bien tolérée, la Cholestyramine à 4 g x3 par jour peut être utilisée.

Ou

2- Charbon activé en poudre 50g par voie orale toutes les 12 heures pendant 11 jours. Si l'une ou l'autre procédure d'élimination est mal tolérée, les jours de traitement ne doivent pas être consécutifs, à moins qu'il soit nécessaire de réduire rapidement la concentration plasmatique de teriflunomide.

Au bout de 11 jours, les deux régimes auront accéléré avec succès l'élimination de la teriflunomide, ce qui aura entraîné une diminution de plus de 98% des concentrations plasmatiques de teriflunomide.

3- Anticorps monoclonaux :

Natalizumab : des doses supratherapeutic de Natalizumab ont été responsables d'une réduction transitoire de la fertilité dans les modèles animaux. La réduction de la fertilité n'a pas été démontrée chez l'homme.

L'alpha-4-intégrine, cible antigénique du Natalizumab, est exprimée par l'épithélium utérin humain ainsi que par le tissu embryonnaire. Cet antigène joue un rôle dans la fécondation, l'implantation, le développement du placenta, et le développement cardiaque [64].

Cependant, aucun défaut d'implantation ou d'embryogenèse n'a été rapporté, et aucune atteinte cardiaque n'a été retrouvée chez l'Homme. Le Tysabri Pregnancy Exposure Registry a rapporté 375 grossesses exposées au Natalizumab. Les taux de fausses couches et de malformations n'étaient pas augmentés par rapport à la population générale [32]. Dans une récente étude observationnelle contrôlée et prospective, 101 femmes atteintes de SEP exposées au Natalizumab au cours du premier trimestre (malades exposés), ont été comparées à 78 femmes enceintes atteintes de SEP et sous aucune DMT (malades apparentées), et à 97 femmes en bonne santé (sujets contrôles) [33]. Les taux de malformations majeures, de faible poids de naissance et de prématurité n'étaient pas différents entre les 3 groupes. En revanche, **des taux plus élevés de fausses couches** ($p = 0,002$) et de **faible poids de naissance** ($p=0,001$) ont été constatés chez les femmes atteintes de SEP (malades exposées et apparentées) **sans qu'il y ait de différence significative entre les deux groupes.**

De façon globale, le Natalizumab a été utilisé pendant la grossesse sans preuve de tératogénicité notable, mais il faut signaler que les nouveaux nés peuvent présenter des **troubles hématologiques transitoires** (anémie, thrombopénie) [34]. Une seule étude a noté un désordre immunologique (chimiotactisme* lymphocytaire perturbé) chez 2 nouveaux nés exposés [35]. Les recommandations sur **la période de wash out du natalizumab varient de 1 à 3 mois**, mais toutes conviennent qu'elle devrait être **aussi courte que possible**. En effet il existe un risque non seulement de retour de l'activité de la maladie, mais aussi d'un effet rebond.

Le Natalizumab est transféré dans le lait maternel humain, mais il n'est pas biodisponible par voie orale. Néanmoins, **il ne doit pas être administré pendant l'allaitement.**

(*le chimiotactisme est la tendance des cellules, et plus particulièrement des leucocytes ou des organismes mobiles, à se déplacer dans une direction déterminée sous l'influence de divers stimuli.)

Rituximab : dans les modèles animaux :

- le Rituximab traverse la barrière placentaire.
- Aucun risque accru de fausses couches ni de tératogénicité n'a été mis en évidence.
- Cependant, une déplétion constante des lymphocytes B a été observée chez les nouveaux nés exposés.

Chez l'Homme : sur une cohorte de 153 femmes exposées au Rituximab à divers termes de la grossesse [41] et qui étaient sous Rituximab pour différentes pathologies (hémopathies malignes, sclérose en plaques, pathologies hématologiques auto-immunes) les résultats observés étaient les suivants :

- 19% de prématurité, un taux plus élevé que dans la population générale, mais qui serait comparable aux taux de prématurité rapportés chez les femmes atteintes de certaines pathologies chroniques.[42,43]
- Malformations congénitales : 2.2%, un taux comparable à ce qui est observé dans la population générale.
- Anomalies hématologiques (thrombopénie, lymphopénie B, anémie..) chez 11 nouveaux nés
- Les nouveaux nés avec lymphopénie n'ont pas présenté d'infections.
- Fausses couches survenues au premier trimestre : 21%, un taux un peu plus élevé que les 10 à 15% publiés pour la population générale. Cependant, l'incidence de fausses couches précoces dans la population de femmes atteintes de pathologies malignes ou auto-immunes reste inconnue.

Bien qu'il ne semble pas y avoir de modèle (prototype) de tératogénicité ou d'embryotoxicité associé au Rituximab, les résultats de cette cohorte, qui reste de taille réduite, ne permettent pas de conclure à une sécurité d'utilisation du Rituximab pendant la période préconceptionnelle.

La conclusion de ce travail a été la suivante : hormis les cas de maladie potentiellement mortelle survenant au cours d'une grossesse établie, il est fortement conseillé à toutes les femmes en âge de procréer **d'éviter toute grossesse pendant la période des 12 mois suivant la dernière cure de Rituximab**. Par ailleurs, les praticiens sont encouragés à **signaler aux autorités réglementaires** les informations détaillées concernant toutes les grossesses soupçonnées ou connues s'être exposées au Rituximab. [41]

Le Rituximab est retrouvé dans le lait de singes à de faibles concentrations. Les données chez l'Homme sont insuffisantes, **l'allaitement n'est pas conseillé chez les femmes sous Rituximab**.

4- Immunosupresseurs :

Le Mitoxantrone n'est plus utilisé aux États-Unis comme traitement de fond de la SEP. Il est associé à un retard de croissance intra utérin et à un risque de prématurité dans les modèles animaux. Il existe un cas de syndrome de Pierre Robin* rapporté chez l'Homme [55]. Le Mitoxantrone provoque une aménorrhée chez 26% des femmes et retentit de façon considérable sur la fertilité. Un **wash out de 6 mois** a été recommandé avant la grossesse.

Le mitoxantrone est excrété dans le lait maternel et reste détectable jusqu'à 28 jours après la cure. [Azuno et al., 1995]. **L'allaitement doit donc être évité**.

Le Cyclophosphamide est assez largement utilisé dans notre contexte pour les formes actives et les formes agressives en raison de la non disponibilité ou la non accessibilité des autres DMT indiqués pour ces cas. Cependant il est tératogène et toxique pour l'embryon et le fœtus.

Données chez l'animal : l'administration du cyclophosphamide à des femelles enceintes pendant la période d'organogenèse à des doses égales ou inférieures à celles utilisées chez l'Homme a entraîné diverses malformations, (anomalies de fermeture du tube neural, des anomalies des membres des doigts et d'autres anomalies squelettiques, fente labiale et palatine...).

Données chez l'Homme : des malformations du squelette, du palais, des membres et des yeux ainsi que des fausses couches ont été rapportés après l'exposition au cyclophosphamide durant le premier trimestre. Un retard de croissance intra utérine ainsi que des effets toxiques manifestés chez le nouveau-né (leucopénie, anémie, pancytopenie, hypoplasie sévère de la moelle osseuse, gastro-entérite) ont été rapportés après exposition au cyclophosphamide [39].

La grossesse devrait être évitée pendant le traitement par cyclophosphamide en raison du risque foetal [39]

Période de wash-out : les femmes en âge de procréer devraient utiliser **une contraception très efficace pendant, et jusqu'à un an après l'achèvement du traitement.** Les hommes qui sont sexuellement actifs devraient utiliser un préservatif **pendant le traitement et durant au moins 4 mois après.** [39].

Le cyclophosphamide interfère avec l'ovogénèse et la spermatogénèse. Cela peut provoquer une **stérilité chez les deux sexes.** Le développement de la stérilité semble dépendre de la dose de cyclophosphamide, de la durée du traitement et de l'état de fonction gonadique au moment du traitement. La stérilité induite par le

cyclophosphamide peut être irréversible chez certains patients. **Les médecins doivent informer les patients sur les risques potentiels d'infertilité [39].**

*Le syndrome de Pierre Robin est défini par l'association : micrognathie, retrognathisme, glossoptose, fente vélopalatine postérieure avec troubles digestifs fréquents (RGO) et des difficultés qui touchent à la fois l'alimentation, la respiration et la régulation du rythme cardiaque (accès de pâleur et cyanose).

Allaitement : le cyclophosphamide est présent dans le lait maternel. Neutropénie, thrombopénie, anémie et diarrhée ont été rapportés chez les nourrissons allaités par des femmes sous cyclophosphamide. **L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement.** En pratique, et en raison du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il conviendrait de décider - tout en tenant compte de l'importance du traitement chez la mère- s'il faut arrêter l'allaitement ou bien interrompre le traitement. [39]

L'Azathioprine : depuis l'approbation des interférons bêta, l'azathioprine n'est plus recommandée comme traitement de première ligne de la SEP par les sociétés savantes. [56]. Cependant, **en raison de la non disponibilité ou la non accessibilité des DMT de première ligne dans un bon nombre de pays où les systèmes de couverture médicale demeurent insuffisants**, l'Azathioprine a été utilisé comme alternative thérapeutique pendant presque 30 ans. Une étude italienne randomisée contrôlée simple aveugle publiée en 2014 a conclu à une **non infériorité de l'azathioprine par rapport à l'INF bêta en matière de traitement de fond des formes rémittentes récurrentes.** [38]. Dans notre contexte marocain, compte tenu des conditions socio-économiques et sanitaires, **l'Azathioprine reste une alternative thérapeutique défendable.**

Modèles expérimentaux : l'azathioprine est mutagène in vivo et in vitro. Des anomalies chromosomiques transitoires ont été observées sur des lymphocytes

circulants de femmes gestantes traitées et de leur fœtus. L'Azathioprine est carcinogène sur les tests expérimentaux. Il est également tératogène chez l'animal.

Chez la femme et le nouveau né :

- Fertilité : les données publiées sont peu nombreuses, mais l'azathioprine **ne semble pas avoir d'effet délétère sur la fertilité des patientes traitées.**
- Aspect malformatif : les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'azathioprine sont **très nombreuses et rassurantes.**
- Aspect infectieux : un **risque accru d'infection materno-fœtale** (en particulier à **CMV**) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement.
- Aspect néonatal : des effets néonataux sont parfois rapportés :
 - Atteinte réversible des lignées hématologiques du nouveau-né.
 - Prématurité et retard de croissance intra-utérin qu'il est difficile de mettre exclusivement sur le compte du médicament (rôle probable de la pathologie).

Allaitement : la quantité de 6-mercaptopurine (métabolite actif de l'Azathioprine) ingérée via le lait est très faible : moins de 0,6% de la dose maternelle.

Chez les enfants allaités, les concentrations sanguines de 6-mercaptopurine et de ses métabolites sont indétectables. Aucun effet clinique particulier n'a été rapporté parmi plusieurs centaines d'enfants allaités par des mères sous azathioprine.

Parmi une vingtaine d'enfants allaités chez qui une NFS a été réalisée, une neutropénie fluctuante asymptomatique réversible à l'arrêt de l'allaitement et une anomalie de l'hémogramme mal documentée ont été signalées. Il s'agit uniquement d'anomalies biologiques, sans traduction clinique, ni présence du médicament dans

le sang de l'enfant neutropénique (pas de dosage chez l'autre enfant). Le rôle de l'azathioprine est donc très discutable.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, **l'allaitement est possible lors d'un traitement par Azathioprine**. Cependant, **il faudra garder en mémoire le profil de cette molécule lors du suivi de l'enfant** (immunosuppression, effets indésirables essentiellement hématologiques) [57].

Chez l'homme :L'azathioprine ne semble pas avoir d'effet sur la fertilité masculine, mais les données publiées sont peu nombreuses.

- **Conception au cours d'un traitement paternel** : en cas de conception au cours d'un traitement paternel mutagène, le risque théorique est celui d'un effet sur le matériel génétique du spermatozoïde fécondant. Les données publiées concernant des enfants conçus par des hommes sous azathioprine ou 6-MP sont très nombreuses (près de 2000 grossesses) et aucun effet malformatif particulier n'a été observé à ce jour.
- **Conception à distance d'un traitement paternel** : d'une manière générale, on ne retrouve pas d'augmentation des malformations et/ou des remaniements chromosomiques dans la descendance des pères dont un traitement mutagène a été arrêté à distance de la conception.[57]

EN PRATIQUE

Si l'azathioprine est nécessaire à l'équilibre maternel, il n'est pas justifié d'arrêter ou de modifier le traitement en pré-conceptionnel.

Si après avis du prescripteur, l'azathioprine est nécessaire à l'équilibre maternel, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse.

- **En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement :**
 - Rassurer la patiente quant au risque malformatif de l'azathioprine.
 - Peser le rapport bénéfice-risque :si l'on juge que l'interruption de l'azathioprine est difficile car elle risque de compromettre l'équilibre maternel, le maintien du traitement est possible quel que soit le terme de la grossesse.

- **En cas de poursuite de l'azathioprine pendant la grossesse :**
 - un risque accru d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement.
 - Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront en être avertis.

5- Traitements symptomatiques

Fampridine : l'emploi de la Fampridine chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées chez l'Homme. L'administration de la Fampridine à des animaux gravides à des doses équivalant à 6,8 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (et qui est de 20 mg/jour) a donné lieu à une diminution de la viabilité et de la croissance de laprogéniture. La dalfampridine, qui est également une 4-aminopyridine de la même famille que la fampridine est classée catégorie C de la FDA. Ainsi, en théorie et en cas de grossesse, le traitement par FAMPYRA ne doit être envisagé que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus [65]. Cependant en pratique le FAMPYRA © n'est pas recommandé lors de la grossesse [66].

Allaitement: La sécrétion de fampridine dans le lait maternel n'a pas fait l'objet d'études chez les animaux. On ignore si la fampridine passe dans le lait maternel humain. En raison du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, l'administration de la Fampridine est déconseillée pendant l'allaitement.. [65,66]

Amantadine : l'effet de l'Amantadine sur le développement embry-foetal et néo-natal n'a pas été testé de manière adéquate, c'est-à-dire dans des études menées dans le cadre des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et selon la méthodologie recommandée. Cependant, dans deux études hors-BPL chez les rats dans lesquelles les femelles ont reçu de l'Amantadine 5 jours avant l'accouplement et pendant les 6 premiers jours de la gestation ou du 7^{ème} au 14^{ème} de la gestation, l'Amantadine a produit une augmentation de la mort embryonnaire à une dose orale de 100 mg / kg (Ou 3 fois la dose humaine maximale recommandée en mg / m²). [67,68]

Dans l'étude chez le rat hors BPL dans laquelle les femelles ont été exposées à l'Amantadine du 7^{ème} au 14^{ème} jour de la grossesse, il y a eu une augmentation marquée des malformations viscérales et squelettiques sévères à des doses orales de 50 et 100 mg/kg (respectivement 1,5 et 3 fois la dose humaine maximale recommandée en mg / m²). La dose sans effet tératogène était de 37 mg/kg (égale à la dose humaine maximale recommandée en mg / m²). Les marges de sécurité déclarées peuvent ne pas refléter avec précision le risque en tenant compte de la qualité douteuse de l'étude sur laquelle ils sont basés. Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Les données humaines concernant la tératogénicité de l'Amantadine sont rares. Une tétralogie de Fallot et une hémimélie tibiale (caryotype normal) ont été rapportées chez un nourrisson exposé à l'Amantadine pendant le premier trimestre de grossesse (100 mg par jour pendant 7 jours pendant la 6^{ème} et la 7^{ème} semaine de grossesse). Une malformation cardiovasculaire (ventricule unique avec atrésie pulmonaire) a été associée à une exposition maternelle à l'Amantadine (100 mg/j) pendant les 2 premières semaines de grossesse. L'Amantadine est classée catégorie C de la FDA. Elle ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour l'embryon ou le fœtus.[67,68]

RCP de l'ANSM : L'expérimentation animale a mis en évidence un effet toxique dans une espèce animale, cet effet n'a pas été retrouvé dans d'autres espèces. Dans l'espèce humaine le risque n'est pas connu. En conséquence, par prudence ne pas prescrire l'Amantadine chez la femme enceinte ou susceptible de l'être [69]

Allaitement : L'amantadine passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.[69]

Baclofène : est classé catégorie C de la grossesse par la FDA. Le Baclofen administré par voie orale a été associé à une augmentation de l'incidence des omphalocèles (hernies ventrales) chez les fœtus de rats recevant approximativement 13 fois en mg/kg (soit 3 fois en mg/m²) la dose orale maximale recommandée chez l'Homme. Cette anomalie n'a pas été observée chez la souris ou le lapin. Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Le Baclofène ne doit être utilisé pendant la grossesse que si l'avantage potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.[70]

Allaitement : aux doses thérapeutiques orales, le Baclofène est excrété dans le lait humain. On ne sait pas si des niveaux détectables de médicament sont présents dans le lait des mères allaitantes sous Baclofen en intrathécal. En règle générale, chez les femmes sous Baclofen en intrathécal, l'allaitement devrait être poursuivi uniquement si le bénéfice potentiel justifie les risques éventuels pour le nourrisson.
[70]

Baclofène : Données du CRAT

ETAT DES CONNAISSANCES

Le Baclofène n'est pas tératogène chez l'animal. Les données publiées chez des femmes exposées au baclofène au 1er trimestre de la grossesse dans le cadre du traitement de la spasticité sont peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'a été rapporté à ce jour.

Aspect néonatal : Un syndrome de sevrage néonatal au Baclofène est décrit chez des enfants de mère traitée pour spasticité (40-80 mg/j) jusqu'à l'accouchement.

EN PRATIQUE

En cours de grossesse

- Rassurer la patiente quant au risque malformatif du baclofène.
- Si un myorelaxant est nécessaire, l'utilisation du baclofène est envisageable, si possible après 10 semaines d'aménorrhée (fin de l'organogenèse).
- En cas d'exposition chronique au baclofène jusqu'à l'accouchement, les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront être avertis du risque de sevrage néonatal. En effet, celui-ci peut être pris en charge si besoin par une administration de baclofène au nouveau-né.

• Allaitement

- Les données sur Baclofène et allaitement sont quasi inexistantes.
- La dose ingérée par l'enfant via le lait est estimée à environ 4 à 6% de la dose maternelle rapportée au poids (dosage effectué sur deux patientes).
- Il n'y a presque pas de donnée sur des enfants allaités de mère sous baclofène (un seul enfant, bien portant, en allaitement mixte).
- En conséquence, on préférera **éviter d'allaiter pendant un traitement par Baclofène.**

IV- Poussée au cours de la grossesse : prise en charge

Malgré la réduction significative de l'activité de la maladie pendant la grossesse

les poussées cliniques peuvent toujours se produire. Elles sont plus susceptibles d'être observées au cours des deux premiers trimestres.[9] Le traitement d'une poussée de SEP chez une patiente enceinte devrait être abordé d'une manière similaire, sinon peut-être plus conservatrice, que chez le reste des patients. Les infections urinaires, aussi bien symptomatiques qu'asymptomatiques, sont plus fréquentes pendant la grossesse et devraient être exclues comme cause de pseudo-exacerbation. L'IRM sans gadolinium est probablement sans danger.

Bien qu'il ne soit pas indispensable à la décision thérapeutique concernant le traitement d'une poussée, le gadolinium devrait être évité sauf en cas de nécessité absolue. Le cas échéant, il ne doit pas être administré sans consentement éclairé de la mère [9,54].

Bien qu'il n'ait jamais été lié à des malformations ni à des complications de la grossesse, il a été montré dans les études chez l'animal que le gadolinium traverse immédiatement le placenta et passe dans la circulation sanguine fœtale. On ne connaît pas les conséquences que cela peut avoir sur le fœtus.

On pense que moins de 0,1% de la dose de gadolinium passe dans le lait maternel.

Par conséquent, il est probablement sans danger de continuer à allaiter après avoir reçu une injection de gadolinium. Néanmoins l'interruption de l'allaitement pendant 24 heures reste une attitude conservatrice prise par certains patients et médecins.[44]

L'augmentation du risque de fente labio-palatine associé à l'usage des corticostéroïdes pendant le premier trimestre reste controversée [58, 59].

Cependant Il serait sage de **les éviter pendant le premier trimestre chaque fois que possible**. La Dexamethasone -qui traverse le placenta avec un métabolisme minimal- doit toujours être évitée en faveur du prednisone, prednisolone, ou methyl prednisolone. En effet, ces molécules - qui traversent le placenta en quantité minime- semblent être inoffensives pour le fœtus. Quoiqu'un certain risque potentiel de travail prématuré et de faible poids de naissance ait été signalé par certains auteurs. [60]

Le methylprednisolone chez la femme enceinte est classé catégorie C de la FDA ; ainsi, les corticostéroïdes ne devraient être utilisés pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus. En cas de poussée légère non handicapante, il est préférable de les éviter. **En cas de poussée sévère, le protocole standard de Methylprednisolone en perfusion à raison de 1g/j pendant 3 à 5 jours peut être autorisé pendant la grossesse.** Les nourrissons nés de mères qui ont reçu des corticostéroïdes pendant la grossesse devraient être soigneusement observés pour signes d'hypoadrenalisme. [50]

En pratique

1. L'IRM sans produit de contraste est autorisée pendant la grossesse
2. Le Gadolinium est à éviter pendant la grossesse sauf nécessité absolue.
3. En cas d'utilisation du Gadolinium chez la femme enceinte, il faut le consentement éclairé de la mère.
4. En cas d'utilisation du Gadolinium chez la femme allaitante : de préférence retirer le lait et le jeter pendant les 24h après l'injection..

Apparition ou aggravation d'un déficit neurologique depuis >24 h chez la femme enceinte en dehors de tout contexte fébrile :

- 1- d'abord réaliser un **ECBU** pour éliminer une infection urinaire
- 2- En cas d'Infection urinaire : traiter l'infection et contrôler la patiente dans 3jours.
- 3- En l'absence d'IU, on retient une poussée
 - à Poussée sans grande gêne fonctionnelle : patienter et surveiller.
 - à Poussée sévère, avec gêne fonctionnelle considérable : protocole Methyl prednisolone 1g/j x3-5 j

- une poussée survenue au cours de la grossesse est l'équivalent d'un signe d'activité de la maladie, **tenir compte de cette poussée dans la PEC ultérieure de la patiente car celle-ci est plus à risque de présenter une poussée du post partum +++ et qu'il faudra reprendre le traitement de fond chez elle rapidement après l'accouchement.**

V- Effets de la maladie sur la grossesse et l'accouchement :

La grossesse chez une femme atteinte de SEP n'est pas considérée comme une grossesse à risque et est généralement bien tolérée. Les nouveaux nés auraient un poids et taille de naissance légèrement inférieurs mais sont tout aussi bien portants que ceux de la population générale. Les taux de manœuvres obstétricales (ventouse, forceps) et d'accouchement par césarienne semblent être légèrement plus élevés chez les patientes atteintes de sclérose en plaques.[54]

L'étude PRIMIS n'a pas révélé de risque élevé de poussée du post partum associé à l'usage de l'analgésie péridurale.[1] Ainsi tout choix d'analgésie et toute voie d'accouchement reste acceptable [61]. Ce sont des indications purement obstétricales. La seule exception –très rare- est le cas d'une patiente très spastique aux MI, ce qui risque d'entraver l'accouchement par voie basse et nécessiter des manœuvres obstétricales voir une césarienne. [54]

VI- Gestion de la maladie en post partum :

Les 3 premiers mois du post partum sont une période à risque caractérisée par une augmentation de l'activité clinique et de l'activité IRM. L'activité de la maladie retourne à son niveau initial d'avant la conception [47]. Cela serait en rapport avec un inversement rapide des concentrations hormonales juste après l'accouchement. Les facteurs associés aux poussées du post-partum comprennent – comme cité précédemment- :

- un taux de poussées plus élevé avant la grossesse,
- le manque d'utilisation antérieure de DMT
- la survenue de poussée(s) pendant la grossesse. [2,3]

1- Prévention des poussées du post partum :

Des études à petite échelle ont évalué les immunoglobulines intraveineuses ainsi que les bolus de corticostéroïdes comme traitement préventif des poussées du post partum avec quelques résultats positifs rapportés. [45,46]. Cependant ces études ne sont pas assez puissantes pour pouvoir apporter un niveau de preuve permettant d'établir des recommandations pratiques.

La thérapie hormonale (17- β -estradiol en percutané associée à l'acétate de nomegestrol par voie orale, versus un bras placebo) a été évaluée dans l'essai POPARTMUS, mais n'a montré aucun bénéfice à réduire les poussées du post-partum ou l'activité IRM [48].

A la lumière des études actuellement disponibles, **il n'y pas lieu à administrer un traitement à base d'IgIV ou de corticoïdes en prévention des poussées du post partum.** Toutefois il est impératif de planifier **la reprise du traitement de fond dès que possible.** À l'heure actuelle, en raison du manque de données définitives, les stratégies utilisées pour prévenir les poussées du post partum et pour reprendre le traitement de fond dépendent généralement de deux facteurs:

- le désir de la patiente d'allaiter
- la crainte d'une évolution sévère en post-partum, liée au degré de l'activité antérieure de la maladie.

La patiente allaitante restera habituellement en arrêt du traitement de fond jusqu'au sevrage (sauf pour les patientes sous acétate de glatiramère ou sous interféron, et éventuellement sous Azathioprine tel que discuté précédemment). Pour les patientes non allaitantes, un traitement de fond DMT devrait être repris dès que possible après l'accouchement.

Cependant, pour les femmes à risque élevé de poussées du post-partum (maladie très active, facteurs de mauvais pronostic, poussée pendant la grossesse, absence d'utilisation préalable de DMT), il est conseillé de planifier le démarrage

d'un DMT dès que possible même s'il va falloir arrêter l'allaitement. Le traitement peut être mis en place très rapidement après la délivrance. Dans une étude récente, le Natalizumab commencé dans les 8 premiers jours après l'accouchement, a pu prévenir les rechutes post-partum chez cinq sur six patientes ayant une maladie très active. [49]

2- Allaitement : en règle générale, la principale question qui se pose en post-partum est de savoir s'il est possible pour la femme d'allaiter, ou s'il va falloir commencer ou redémarrer un DMT. Jusqu'à récemment, ces options étaient considérées comme impossibles à associer. Comme indiqué précédemment, **l'acétate de glatiramère et les bêtas d'interféron (ainsi que l'Azathioprine) peuvent être envisagés avec l'allaitement maternel.** Cependant cela ne peut pas s'appliquer aux autres DMT.

Lorsque la femme est sous un traitement de fond qui n'est pas compatible avec l'allaitement, et qu'elle souhaite absolument allaiter, on peut proposer –hors évidence based medicine– des bolus de Methyl Prednisolone de 1g/mois pour couvrir la période de l'allaitement, tout en expliquant les risques de réactivation de la maladie et en gardant la patiente sous surveillance étroite.

Pour les poussées du post partum traitées, les taux de méthylprednisolone dans le lait maternel peuvent atteindre 1,45% de la dose maternelle, mais sont beaucoup plus bas après un délai de 2 à 4 heures après la perfusion intraveineuse [Cooper et al.2015]. Cela devrait être pris en compte lors de l'utilisation de stéroïdes pour traiter les poussées post-partum chez les patientes qui allaitent.

3- Traitement d'une poussée du post partum : les poussées du post partum ne sont pas nécessairement plus sévères que les poussées survenant à tout autre moment de la vie, et elles répondent typiquement bien au traitement. Celui ci fait appel au protocole habituel à base de Methylprednisolone en perfusion à raison de 1g/j pendant 3 à 5 jours. Les corticostéroïdes sont transférés dans le lait maternel en

quantités minimales. S'il y a nécessité d'utiliser les corticostéroïdes pour une poussée du post partum chez une mère allaitante, celle-ci devra **tirer le lait et le jeter pendant 4 heures après chaque perfusion, puis poursuivre l'allaitement de façon normale après ce délai.**

RECAPITULATIF

AVANT CONCEPTION

Contraception efficace chez les patientes sous DMT et chez les hommes sous Teriflunomide, et sous Cyclophosphamide. pas de contre-indication particulière aux contraceptifs oraux.

EN CAS DE DESIR DE GROSSESSE :

- § **N'autoriser la grossesse qu'après une période de stabilité (clinique et radiologique) d'au moins 1 an**
- § En cas de recours aux techniques de PMA : **éviter les analogues de la GnRH**
- § Traitement de fond : wash-out en fonction de la molécule (voir Annexe)
- § **traitement DMT autorisés pendant la grossesse si nécessaire : AG, INF, AZA**
- § Supplémentation en Vitamine D, acide folique, Hygiène de vie, arrêt du tabac etc

- EN CAS DE GROSSESSE ACCIDENTELLE OU GROSSESSE SURVENUE SANS AVOIR PRIS L'AVIS DU MEDECIN :

Il faut considérer le degré d'activité de la maladie au cours des deux dernières années

- § **Pas de signes d'activité clinique ni radiologique** : on peut autoriser l'arrêt du DMT pendant la grossesse.
- § **Poussées ou nouvelles lésions /prises de contraste sur l'IRM au cours de l'année précédente** : il serait judicieux de garder la patiente sous un DMT à type d'AG ou INF, (ou AZA si elle est déjà sous AZA) Et de la surveiller de près pendant la grossesse et surtout pendant les 3 premiers mois du post partum + +

ALLAITEMENT :

- § L'allaitement reste un choix maternel à respecter et à privilégier à chaque fois que possible
- § les DMT autorisés pendant l'allaitement sont : **AG, INF, AZA**
- § **En cas de maladie hautement active avec risque de poussée du post partum, il faut reprendre rapidement une DMT, et si nécessaire conseiller la patiente de ne pas allaiter en cas de maladie active et de facteurs de risques importants de survenue de poussée(s) du post partum.**

ANNEXE I

Tableau 1 : Grossesse et médicaments de fond de la sclérose en plaques. Inspiré puis complété des références 9, 54,67

DCI	Catégorie FDA	Arrêt recommandé avant conception	Données chez l'animal	Données chez l'Homme	Allaitement
Interférons	C	2 mois	Risque abortif : oui Risque tératogène : non	Pas de preuves de fausses couches ni de malformations congénitales	Probablement sans risque
Acétate de Glatiramer	B	1 à 2 mois (poursuite du ttt pendant Grss possible)	Risque abortif : non Risque tératogène : non	Pas de preuves de fausses couches ni de malformations congénitales	Probablement sans risque
Fingolimod	C	2 mois	Risque abortif : oui Risque tératogène : oui	Malformations multiples rapportées. Pas de malformations caractéristiques liées à la molécule	Contre-indiqué
Dimethyl Fumarate	C	Quelques semaines à quelques jours avant conception (demi-vie très courte)	Risque abortif : oui Risque tératogène : non	Pas de preuves de fausses couches ni de malformations congénitales	A éviter (pas de données disponibles)
Teriflunomide	X	Wash out avec protocole d'élimination rapide	Risque abortif : oui Risque tératogène : oui	Pas de preuves de fausses couches ni de malformations congénitales	Contre-indiqué
Natalizumab	C	2 mois	Risque abortif : oui Risque tératogène : non	risque d'avortement spontané possiblement augmenté par rapport à la population générale mais identique aux autres malades atteints de SEP.	Contre-indiqué
Rituximab	C	12 mois	Risque abortif : non Risque tératogène : non	Risque de lymphopénie B et autres désordres hématologiques	A éviter
Cyclophosphamide	D	1 an chez la femme ; Au moins 4 mois chez l'homme (notice FDA)	Risque abortif : non Risque tératogène : oui	Malformation multiples rapportées, RCIU, troubles hématologiques et digestifs chez nouveau né.	Contre-indiqué
Azathioprine	D	Pas de période de wash out requise, voire poursuite du ttt possible pendant Grss (CRAT)	Risque abortif : non Risque tératogène : oui	Risque accru d'IMF (CMV++) Atteinte réversible des lignées hématologiques	Autorisé garder en mémoire le profil de cette molécule lors du suivi de l'enfant
Mitoxantrone	D	6 mois + test de grossesse avant chaque cure ! (notice FDA)	Risque abortif : non Risque tératogène : non Foetotoxicité : oui	Un cas rapporté de Sd de Pierre Robin	A éviter

Classes de la Food and Drug Administration(FDA)

A : les études contrôlées chez l'homme n'ont pas montré de risque fœtal au premier trimestre de la grossesse (et il n'y a aucune preuve de risque dans les derniers trimestres). Ces médicaments sont les plus sûrs ; **B** : les études chez l'animal n'ont pas montré de risque fœtal, mais il n'y a pas d'études contrôlées chez l'Homme ; **C** : les études chez l'Animal ont démontré des effets néfastes sur le fœtus et il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez l'Homme, mais les avantages potentiels peuvent justifier l'utilisation chez les femmes enceintes malgré des risques potentiels.; **D** : il existe des preuves d'un risque pour le fœtus humain, mais les avantages potentiels peuvent justifier l'utilisation chez les femmes enceintes malgré les risques potentiels (par exemple, situations mettant la vie en danger, ou maladies graves pour lesquelles des médicaments plus sûrs ne peuvent être utilisés ou sont inefficaces) ; **X** :les études chez l'Animal ou chez l'Homme ont démontré des anomalies fœtales et / ou il existe des preuves positives du risque pour le fœtus humain, et les risques liés à l'utilisation chez les femmes enceintes dépassent clairement les bénéfices potentiels. Catégorie N :la FDA n'a pas classé le médicament.

BIBLIOGRAPHIE

1. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. **Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group.** *N Engl J Med* 1998;339(5):285Y291. doi:10.1056/NEJM199807303390501
2. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. **Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse.** *Brain* 2004;127(pt 6):1353Y1360. doi:10.1093/brain/awh15
3. Hughes SE, Spelman T, Gray OM, et al. **Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2014; 20(6):739Y746. doi:10.1177/1352458513507816
4. P. Cavalla, V. Rovei, S. Maserà, M. Vercellino, M. Massobrio • R. Mutani • A. Revelli **Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives.** *Neurol Sci* (2006) 27:231–239 DOI 10.1007/s10072-006-0676-x
5. Thone J, Kollar S, Noursome D, et al. **Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2015;21(1): 41Y47. doi:10.1177/1352458514540843
6. (Jalkanen A, Alanen A, Airas L; **Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland.** *Mult Scler* 2010;16(8):950Y955. doi:10.1177/1352458510372629)
7. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML et al (2002) **High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis.** *Hum Reprod* 17:2715–2724
8. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. **Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology.** *Ann Neurol* 2012;72(5):682Y694. doi:10.1002/ana.23745

9. Patricia K. Coyle **Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth.** Ther Adv Neurol Disorders 2016, Vol. 9(3) 198–210 DOI: 10.1177/1756285616631897
10. Lauren B. Zapata et al. **Contraceptive use among women with multiple sclerosis: a systematic review.** Contraception 94 (2016) 612–620
11. Hormone anti MÛllerienne, Biomnis 2012précis de biopathologie analyses médicales spécialisées
12. Safarinejad MR¹ **Evaluation of endocrine profile, hypothalamic–pituitary–testis axis and semen quality in multiple sclerosis.** J Neuroendocrinol. 2008 Dec;20(12):1368–75. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01791.x.
13. Grinsted L¹, Heltberg A, Hagen C, Djursing H. **Serum sex hormone and gonadotropin concentrations in premenopausal women with multiple sclerosis.** J Intern Med. 1989 Oct;226(4):241–4.
14. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, Morassi P, Iona LG, Cazzato G. **Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case–control study. I. Frequency and comparison of groups.** Mult Scler 1999;5(6):418–27.
15. Tepavcevic DK, Kostic J, Basuroski ID, Stojavljevic N, Pekmezovic T, Drulovic J. **The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL–54 in patients with multiple sclerosis.** Mult Scler 2008; 14(8):1131–6.
16. Tzortzis V, Skriapas K, Hadjigeorgiou G, Mitsogiannis I, Aggela-kis K, Gravas S, et al. **Sexual dysfunction in newly diagnosed multiple sclerosis women.** Mult Scler 2008;14:561–3.
17. 29- Ghroubi S, et al. **Troubles sexuels chez les patients atteints de sclérose en plaques : à propos d’une population tunisienne.** Sexologies 2015

18. Barnhart K, Osheroff J (1998) **Follicle stimulating hormone as a predictor of fertility.** *Curr Opin Obstet Gynecol* 10:227–232
19. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA et al (2001) **Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve.** *Fertil Steril* 76:666–669
20. AVONEX (interferon beta-1a) intramuscular injection. Full Prescribing Information. www.avonex.com/pdfs/Avonex_Prescribing_Information.pdf. Accessed March 31, 2016
21. Coyle, P. (2014a) **Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions.** *Expert Opin Drug Saf* 13:1565–1568.
22. Sandberg-Wollheim, M., Alteri, E., Moraga, M. and Kornmann, G. (2011) **Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy.** *Mult Scler* 17: 423–430
23. Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc. (2012) Betaseron® Interferon beta-1b (package insert). New Jersey: Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc.
24. Fragoso YD. **Glatiramer acetate to treat multiple sclerosis during pregnancy and lactation: a safety evaluation.** *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(12):1743Y1748. doi:10.1517/14740338.2014.955849.
25. Fragoso, Y., Finkelsztejn, A., Kaimen-Maciel, D., Grzesiuk, A., Gallina, A., Lopes, J. et al. (2010) **Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicenter case series.** *CNS Drugs* 24: 969–976.
26. Dung, A. and Panda, A. (2014) **Interferon β -1a therapy for multiple sclerosis during pregnancy: an unresolved issue.** *BMJ Case Rep* 2014
27. Hellwig, K. and Gold, R. (2011) **Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis.** *J Neurol* 258: 502–503.

28. Salminen, H., Leggett, H. and Boggild, M. (2010) Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol* 257: 2020–2023
29. Hale et al, **Transfer of interferon beta 1–a into human breastmilk.** *Breastfeed Med* 2012 ;7(2) :123–125. doi :10.1089/bfm.2011.0044
30. Kieseier BC, Benamor M. **Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing–remitting multiple sclerosis.** *Neurol Ther* 2014;3(2):133Y138. doi:10.1007/s40120-014-0020-y.
31. Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. **Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis.** *Neurology* 2014;82(8):674Y680. doi:10.1212/
32. Cristiano L, Friend S, Bozic C, Bloomgren G. **Evaluation of pregnancy outcomes from the TYSABRI (natalizumab) pregnancy exposure registry.** P02.127. Poster presented at: 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; March 16Y23, 2013; San Diego, California.
33. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, et al. **Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study.** *Mult Scler* 2015; 21(2):198Y205. doi:10.1177/1352458514546790
34. Haghikia A, et al. **Natalizumab use during the third trimester of pregnancy.** *JAMA Neurol* 2014;71(7):891Y895. doi:10.1001/jamaneurol.2014.209
35. Schneider, H., Weber, C., Hellwig, K., Schrotten, H. and Tenenbaum, T. (2013) **Natalizumab treatment during pregnancy–effects on the neonatal immune system.** *Acta Neurol Scand* 127: e1–4.
36. Sena A, Couderc R, Vasconcelos JC, et al. **Oral contraceptive use and clinical outcomes in patients with multiple sclerosis.** *J Neurol Sci* 2012;317(1Y2):47Y51. doi:10.1016/j.jns.2012.02.033.

37. Gava G, Bartolomei I, Costantino A, et al. Long-term influence of combined oral contraceptive use on the clinical course of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Fertil Steril* 2014;102(1):116Y122. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.03.054
38. Massacesi L et al, **Azathioprine versus beta–interféron for relapsing remitting multiple sclerosis : a multicentre randomised non–inferiority trial.** *PLoS One* 2014 Novembre 17;9(11):e113371. doi: 10.1371/journal.pone.0113371. eCollection 2014.
39. Baxter Health care corporation, Cylophosphamide Label,HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, Reference ID: 3304966.www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/012141s090_012142s112lbl.pdf
40. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019297s030s031lbl.pdf NO VANTRONE®mitoXANTRONE for injection concentrate- EMD Serono, Inc. Rockland, MA 02370 USA
41. Eliza F. Chakravarty, Elaine R. Murray, Ariella Kelman, Pamela Farmer **Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab** *Blood* doi:10.1182/blood-2010-07-295444 2011 117: 1499-1506
42. Golding A, Haque UJ, Giles JT. **Rheumatoid arthritis and reproduction.** *Rheum Dis Clin NAm.* 2007;33(2):319-343
43. Clowse MEB. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin NAm.*2007;33(2):237-252.
44. American College of Radiology Committee on Drugs and Contrast Media. Administration of contrast media to women who are breast-feeding. In: *ACR manual on contrast media.* Version 10.1. Reston, VA: American College of Radiology, 2015:99

45. Haas, J. and Hommes, O. (2007) A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *MSJ13*: 900–908.
46. De Seze, J. Chapelotte, M., Delalande, S., Ferriby, D. Stojkovic, T. and Vermersch, P. (2004) **Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis.** *MSJ10*: 596–597.
47. Paavilainen, T., Kurki, T., Parkkola, R., Färkkilä, M., Salonen, O., Dastidar, P. et al. (2007) Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol14*: 1216–1221
48. Durand-Dubief, F., El-Etr, M., Ionescu, J., Bracoud, L., Cotton, F., Merle, H. et al. (2014) **The POPARTMUS: a French-Italian multicentric trial of postpartum progestin and estradiol in multiple sclerosis – MRI findings.** *MSJ20*: 95
49. Vukusic, S., Durand-Dubief, F., Benoit, A., Marignier, R., Frangoulis, B. and Confavreux, C. (2015) Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *MSJ21*: 953–955.
50. Depo-Medrol/S-085 Label, laboratoires Pfizer, revised August 2008
51. Correale, J., Farez, M. and Ysraelit, M. (2012) **Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology.** *Ann Neurol72*: 682–694.
52. Hellwig, K. and Correale, J. (2013) **Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis.** *Clin Immunol149*: 219–224.
53. Michel, L., Foucher, Y., Vukusic, S., Confavreux, C., de Sèze, J., Brassat, D. et al. (2012) Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilization. *J Neurol Neurosurg Psychiatry83*: 796–802.
54. Michelle Fabian, MD continuum 2016 ;22(3) :837–850

55. Hellwig, L., Schimrigk, S., Chan, A., Epplen, J. and Gold, R. (2011) A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptional mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*307: 164–165
56. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halpe J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58(2):169–78
57. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=465 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes- Etat des connaissances sur l'azathioprine Mise à jour : 14 septembre 2016
58. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al; National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(6):585.e1Y585.e7. doi:10.1016/j.ajog.2007.05.046.
59. Skuladottir H, Wilcox A, McConnaughey R, et al. First-trimester nonsystemic corticosteroid use and the risk of oral clefts in Norway. *Ann Epidemiol* 2014;24(9):635Y640. doi:10.1016/j.annepidem.2014.06.005.
60. Pirson Y, Van Lierde M, Ghysen J, et al. Retardation of fetal growth in patients receiving immunosuppressive therapy. *N Engl J Med* 1985;313(5):328. doi:10.1056/NEJM198508013130516.
61. Pasto` L, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol* 2012;12:165. doi:10.1186/1471-2377-12-165.

62. Kim S, Liva SM, Dalal MA, Verity MA, Voskuhl RR. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: Implications for multiple sclerosis. *Neurology* 1999;52:1220-8
63. Correale J, Arias M, Gilmore W. Steroid hormone regulation of cytokine secretion by proteolipid protein-specific CD4 + T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 1998;161:3365-74
64. Duquette, P. and Prat, A. (2015) How safe is natalizumab during pregnancy? *Mult Scler* 21: 121-122
65. Biogen Idec Canada Inc. FAMPYRA MC Fampridine Comprimés à 10 mg à libération prolongée Inhibiteurs des canaux potassiques . MONOGRAPHIE DU PRODUIT.date de révision :26Novembre 2014
66. Dr Olivier Anne, CH La Rochelle , Le point sur le FAMPYRA® LE COURRIER DE LA SEP N°135 - MAI 2013
67. Site de la FDA : <https://www.drugs.com/cdi/amantadine.html>
68. Site de la FDA : <https://www.drugs.com/pro/amantadine.html>
69. AMANTADINE : RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT. ANSM - Mis à jour le : 29/06/2010
70. LIORESAL ©INTRATHECAL, FDA approved
label : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020075s021lbl.pdf
[f](#)
71. www.lecrat.fr

EPILEPSIE

ET GROSSESSE

CHAPITRE II : Epilepsie	57
I. Effets de la grossesse sur l'épilepsie et la fréquence des crise	60
II. Métabolisme des antiépileptiques pendant la grossesse	62
III. Risques lies à l'épilepsie pendant la grossesse	66
IV. Tératogénicité des traitements antiépileptiques.....	68
1. Malformations structurelles	68
a) Risque en fonction de la molécule.....	69
b) Existe-t-il des patterns de malformations liés à chaque molécule ?.....	70
c) Effet dose dépendant.....	72
d) Monothérapie versus polythérapie	75
e) Autres facteurs de risque	75
2. Influence des antiépileptiques sur le développement cognitif ultérieur de l'enfant	76
V. Supplémentation vitaminique	78
VI. Allaitement	80
VII. Accouchement et post partum	82
1. Voie d'accouchement	82
2. L'exposition indirecte aux antiépileptiques ingérés par la mère entraîne-t-elle des effets symptomatiques chez le nouveau-né	84
3. Gestion de la maladie en post partum.....	85
VIII. Contraception	86
ANNEXE II.....	91

LA LISTE DES ABREVIATIONS

AE	: Antiépileptiques ;
CBZ	: Carbamazépine
EURAP	: European and International Registry of Anti-epileptic Drugs in Pregnancy
LMNG	: Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Group
LTG	: Lamotrigine ;
LVT	: Levetiracetam
NAAPR	: North american antiepileptic drug pregnancy registry
NEAD	: Neurodevelopmental effect of antiepileptic drugs group
OXC	: Oxcarbamazépine
PB	: Phénobarbital ;
PRM	: Pirimidone
VPA	: Valproate de sodium ;

I. Effets de la grossesse sur l'épilepsie et la fréquence des crises

La plupart des femmes atteintes d'épilepsie (54% à 80%) ne présenteront pas de changement de la fréquence des crises pendant la grossesse. Le chiffre de 80 % étant constaté chez des femmes bien observantes avec une surveillance des taux sériques des AE. L'augmentation de la fréquence des crises au cours de la grossesse ne dépasse jamais un tiers des cas (15,8% à 32%). Elle peut par contre diminuer chez une minorité de patientes (3% à 24%). [1, 2] **La stabilité de l'épilepsie avant la grossesse est l'un des facteurs prédicteurs les plus puissants du contrôle des crises pendant la grossesse.** Dans une étude prospective de 1297 grossesses chez des femmes épileptiques, Thomas et al. ont constaté que, tout comme dans l'étude EURAP, les femmes ayant présenté des crises pendant le mois qui précédait la grossesse avaient 15 fois plus de risque de crises pendant la grossesse. La polythérapie était également associée à un risque élevé de crises pendant la grossesse. Dans une revue de littérature, Hardeen et al. ont constaté que **les femmes qui ne présentent pas de crise pendant les 9 mois précédant la grossesse ont une probabilité de 84% à 92% de rester libres de crises pendant la grossesse sous le même régime thérapeutique.** [1] Les patientes atteintes d'une forme d'épilepsie généralisée semblent avoir moins de risque de convulsions pendant la grossesse que les patientes atteintes d'épilepsie partielle avec crises focales. Les deux groupes présentent un **risque accru de crises pendant les périodes du péripartum et du post-partum** [1,4, 5].

En cas d'épilepsie cataméniale, qui est liée aux variations hormonales du cycle mensuel, les patientes ont eu un meilleur contrôle des crises pendant la grossesse. (44,1% de réduction de la fréquence des crises). [3]

Une étude menée en 2014 par le Australian Pregnancy Register (APR) a suggéré que le contrôle des crises pendant la grossesse pourrait être lié au schéma des AE utilisé. Les auteurs ont constaté, sous réserve d'une taille réduite de l'échantillon, que parmi les grossesses gérées sous monothérapie, le risque de convulsions était le plus faible avec :

- le Valproate (27%),
- le Levetiracetam (31,8%)
- la Carbamazépine (37,8%).

Un risque plus élevé de convulsions a été observé avec :

- Lamotrigine (51,3%).
- La Phénytoïne (51,2%)
- le Topiramate (54,8%)

Le registre EURAP (European and International Registry of Anti-epileptic Drugs in Pregnancy) a également signalé un risque plus élevé de convulsions chez les patientes sous Lamotrigine ou Oxcarbazépine. Par contre, une autre étude qui a comparé la fréquence des crises pendant la grossesse et dans l'année qui précède, a révélé un risque élevé de recrudescence des crises chez les patientes traités par Levetiracetam en monothérapie (47%) par rapport à la Lamotrigine en monothérapie (38%). [6]

Le registre NAAPR (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry) a également rapporté que les taux de crises pendant la grossesse sous Levetiracetam étaient similaires aux taux de crises sous Lamotrigine [7].

II. Métabolisme des antiépileptiques pendant la grossesse

1. Lamotrigine

Comme cité précédemment, une augmentation de la fréquence des crises sous Lamotrigine a été rapportée dans plusieurs registres de grossesse. Ceci est expliqué par les modifications du métabolisme de cette molécule pendant la grossesse. En effet, la clairance de la Lamotrigine dépend majoritairement de la glucuronidation, un processus induit par l'augmentation des taux d'œstrogènes pendant la grossesse. Ainsi, **la clairance de Lamotrigine augmente de plus de 200% au cours de la grossesse** chez 77% des femmes épileptiques [8]. Les doses de Lamotrigine doivent être considérablement majorées au cours d'une grossesse pour maintenir les taux plasmatiques aux niveaux thérapeutiques. Il n'est pas rare d'atteindre des doses de plus de 600 mg/ j à la fin de la grossesse. Une étude a démontré que la surveillance étroite des taux plasmatiques de Lamotrigine de façon mensuelle avec des ajustements posologiques correspondants a entraîné un taux relativement faible d'aggravation des crises (19%), semblable à celui observé dans les grossesses gérées avec d'autres AE. [9]

2. Carbamazépine

Une étude de classe I de 35 femmes prenant CBZ pendant la grossesse a montré que la concentration totale de CBZ a diminué de 9% au deuxième trimestre et de 12% au troisième trimestre par rapport à la valeur de base. Cependant, les niveaux de CBZ libre n'ont pas changé de manière significative pendant la grossesse par rapport à la valeur de base. Les concentrations de CBZ-époxyde, total et libre, n'ont pas changé. [10]

Les auteurs ont conclu que la grossesse entraîne probablement une légère diminution de la concentration de Carbamazépine (9% au second trimestre et 12% au troisième trimestre) (en ayant comme preuve à l'appui une étude Classe I).

3. Phénytoïne

Dans les recommandations AAN de 2009, les auteurs ont conclu que la grossesse provoque probablement une augmentation de la clairance et une diminution des taux de PHT (une étude de classe I). [1]

4. Oxcarbazépine

La clairance de l'Oxcarbazépine dépend également de la glucuronidation. Deux études de classe III [e5, e4] ont observé une diminution des taux du métabolite actif d'Oxcarbazépine (le dérivé monohydroxylé : MHD). La première étude a montré une diminution moyenne de la concentration de MHD de 61,5%, maximum au deuxième trimestre. La deuxième étude a montré que par rapport à avant la grossesse, la concentration moyenne de MHD a diminué de 28% au premier trimestre, de 26% au deuxième trimestre et de 36% au troisième trimestre. [11]

Les auteurs ont conclu **qu'il est possible que la grossesse entraîne une diminution du niveau du métabolite actif d'oxcarbazépine le MHD** (deux études de classe III).

5. Levetiracetam

Le métabolisme du Levetiracetam semble également augmenter de manière significative pendant la grossesse. Une étude Classe II [13] a montré que les concentrations plasmatiques maternelles de Levetiracetam ont diminué de 60% au cours du troisième trimestre par rapport aux valeurs de base en pré-conceptionnel.

6. Phénobarbital, Valproate, Primidone et éthosuximide

Des données suffisantes sur ces molécules en monothérapie ne sont pas disponibles pour fournir des preuves d'une modification des concentrations ou de la clairance de ces molécules pendant la grossesse.

7. Monitoring des taux plasmatiques des antiepileptiques pendant la grossesse

En plus des changements reconnus dans le métabolisme des AE au cours de la grossesse, des variations considérables interindividuelles existent également. [8] Les ajustements de doses des AE pendant la grossesse constituent un pilier important de la prise en charge et devraient être dirigés par les taux plasmatiques des AE chaque fois que possible.

Pendant la grossesse, les taux d'AE devraient être vérifiés **mensuellement** pour la plupart des médicaments, en particulier chez les femmes sous **Lamotrigine** ou **Oxcarbazépine**.

Dans le cadre de la planification d'une grossesse, l'idéal est d'obtenir plusieurs taux de base lorsque la patiente est à son contrôle optimal des crises afin de fixer son taux plasmatique thérapeutique cible.

Il importe de savoir que le métabolisme de l'AE peut revenir à ses valeurs de base relativement rapidement après l'accouchement. Dans le cas de la Lamotrigine, la clairance d'avant la grossesse est atteinte dans **les 2 à 3 semaines** [8]. Afin d'éviter toute toxicité, il faudrait fournir à la patiente avant l'accouchement un schéma de dégression de ses AE en post-partum. En fonction des patientes et de leurs taux plasmatiques de base, les praticiens préconisent généralement une dose légèrement supérieure à la dose initiale pour les 3 premiers mois après

l'accouchement pour protéger les femmes des effets de la privation de sommeil induite par les tétées de la nuit. [15]

Recommandations AAN

- La surveillance des niveaux de **LTG, CBZ et PHT** au cours de la grossesse devrait être considérée (niveau B).
- La surveillance des niveaux de **LVT et d'OXC** (comme MHD) pendant la grossesse peut être considérée (niveau C).
- Il n'y a pas suffisamment de preuves pour soutenir ou réfuter une modification des niveaux de **PB, VPA, PRM ou ESM** liés à la grossesse (niveau U), et ce manque de preuves ne devrait pas décourager les niveaux de surveillance de ces AE pendant la grossesse

III. Risques liés à l'épilepsie au cours de la grossesse

1. Chez le fœtus

le risque de malformations fœtales liées intrinsèquement à l'épilepsie d'une part et aux crises d'autre part est difficile à apprécier. Une méta-analyse portant sur dix études ne met pas en évidence de différence significative en termes de malformations entre le groupe de patientes épileptiques non traitées et le groupe contrôle sans épilepsie, suggérant **une absence d'influence significative de l'épilepsie en elle-même sur le développement fœtal**. [16]

Les crises tonico-cloniques exposent le fœtus à l'anoxie et augmentent le risque de traumatismes maternels. [20] Certains travaux plaident pour l'existence d'une hypoxie fœtale et d'une acidose lors des crises généralisées avec augmentation du risque de travail prématuré et d'hypotrophie fœtale. Des complications fœtales majeures ont été rapportées ponctuellement suite à de tels épisodes critiques (morts nés, hémorragies intra-crâniennes fœtales, bradycardie transitoire). [17 ; 18]

Une étude auprès de 106 femmes enceintes qui étaient sous traitement antiépileptique et qui ont eu plus d'une crise pendant la grossesse avaient un risque accru de naissance prématurée, une durée de gestation plus courte et un faible poids à la naissance. Il a également été mentionné dans la littérature que **plus de cinq convulsions pendant la grossesse sont un facteur de risque indépendant pour un faible quotient intellectuel (QI) chez la progéniture**. [4]

En ce qui concerne les crises focales, les absences et les myoclonies, il existe peu de données dans la littérature. Certains travaux ont décrit des modifications du rythme cardiaque fœtal et des contractions utérines survenant lors

des crises focales complexes.[20] Celles-ci sont également dangereuses du fait que l'altération de conscience expose au risque de traumatisme maternel. Mais de manière générale, la survenue de crises partielles ne semble pas être associée à un risque accru de malformations congénitales. [22]

2. Chez la mère

Les risques de mortalité maternelle ont été décrits comme étant 10 fois plus élevés chez les femmes enceintes épileptiques que dans la population générale. Le rapport de l'enquête maternelle sur les décès maternels au Royaume-Uni de 2006 à 2008 comportait 2 291 493 femmes dont 13 978 (0,6%) étaient des femmes épileptiques. 14 cas de décès dus à l'épilepsie, étant survenus soit en prénatal soit en post partum. La plupart de ces décès ont été attribués à une mort subite inattendue dans l'épilepsie (SUDEP sudden unexpected death in epilepsy), ce qui souligne le besoin de compliance et de suivi thérapeutique pendant la grossesse ainsi qu'un conseil médical précoce et adapté. [23] Dans cette étude on estime que le taux de mortalité pendant ou peu après la grossesse était de 100/100 000. En revanche, l'étude EURAP a rapporté 36 cas d'état de mal épileptiques; Ils n'ont eu aucun cas de décès maternel et un seul cas de mort-né associé à une diminution de la dose d'anticonvulsivant.

3. Etat de mal épileptique chez la femme enceinte

L'incidence de l'état de mal épileptique pendant la grossesse est inconnue, mais elle pourrait atteindre jusqu'à 1,8%. Lorsqu'une patiente se présente en état de mal, il est important d'effectuer une évaluation rapide de l'état respiratoire, de l'état circulatoire et de fournir un traitement rapide. Il est essentiel de reconnaître l'état de

mal épileptique lié à l'épilepsie maladie d'un état de mal en rapport avec une éclampsie. Le premier étant caractérisée par l'absence d'hypertension et / ou de protéinurie.

La prise en charge de l'état de mal épileptique pendant la grossesse commence par la mise en condition appropriée, l'oxygénation ou la ventilation mécanique si nécessaire. La surveillance fœtale montrera des signes d'hypoxie fœtale, et l'extraction fœtale est réservée uniquement aux cas réfractaires.

Le contrôle des convulsions devrait être effectué aussi rapidement que possible, la première ligne de traitement sont les benzodiazépines, et il est recommandé d'utiliser **0,1 mg / kg de Lorazépam** sans dépasser 4 mg IV à un débit de 2 mg / min par voie intraveineuse. [24] Si cela n'a aucun effet, la phénytoïne, les barbituriques ou le Propofol peuvent être utilisés. [25]

IV. Tératogénicité des traitements antiépileptiques

1- malformations structurelles

Les grossesses exposées aux AE au premier trimestre présentent un risque accru de malformations congénitales majeures. (MCM). Les malformations congénitales majeures sont définies comme des anomalies structurelles ayant des répercussions d'ordre chirurgical, fonctionnel ou esthétique. La majorité de ces anomalies structurelles se produisent entre 8^{ème} et 10^{ème} semaines de grossesse, ce qui souligne le besoin de planification précoce de la grossesse et de la stratégie thérapeutique.

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs registres prospectifs internationaux ont évalué les taux de malformations congénitales majeures (MCM) associées à divers AE. Ces registres ont montré des résultats variables. Cette

variabilité est expliquée par plusieurs facteurs (mode de recueil des données, [26] l'âge de la mère au moment de la grossesse, la qualité du suivi neurologique et obstétrical, la période de dépistage des MCM). [27] Néanmoins, ces registres ont commencé à dresser une image cohérente du risque de malformations congénitales lié à certains des AE les plus couramment prescrits. Les taux de malformation absolus observés avec les expositions individuelles en monothérapie sont rapportés dans l'Annexe I.

Lorsqu'on explique le risque de malformations congénitales majeures chez les femmes épileptiques, **il est important de souligner que ce risque existe même chez les femmes normales en bonne santé. Les taux de malformations congénitales majeures dans la population générale varient de 1% à 3%**, en fonction de la population d'étude et des moyens d'évaluation. [15]

a- Risques en fonction de la molécule

Dans tous les registres, le Valproate a été constamment associé aux taux les plus élevés de MCM allant de 4,7% à 13,8% [28].

Les données sont moins inquiétantes pour la Carbamazépine et la Lamotrigine pour lesquelles suffisamment de données sont également colligées avec de grandes cohortes ayant souligné des taux de malformations relativement faibles.

Pour le Levetiracetam, les données actuellement disponibles sont assez rassurantes bien que de plus grandes cohortes soient nécessaires pour confirmer cette tendance précoce. [29]

Pour le Topiramate, la prudence s'impose puisqu'un taux de MCM de 4,6 % a été rapporté en monothérapie (registre danois) et de 8,6 % en polythérapie (registre anglais). À noter par ailleurs une alerte datée du 3/4/2011 de la FDA rendant compte d'une augmentation de la prévalence des fentes labio-palatines sous Topiramate observée dans le registre Nord américain. [30]

La phénytoïne, le phénobarbital se situent probablement à un niveau de risque intermédiaire, alors que les données concernant les autres AE restent encore trop limitées pour pouvoir stratifier le risque [28].

Benzodiazépines :

Clonazepam : dans l'espèce humaine, le risque tératogène, s'il existe, est vraisemblablement très faible. Un effet tératogène a été évoqué, pour certaines benzodiazépines, mais non confirmé à la suite d'études épidémiologiques. Dans ces conditions, il paraît préférable d'éviter la prescription de ces substances au cours du premier trimestre de la grossesse. (ANSM). Cependant, selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) : concernant le risque malformatif, les données chez les femmes enceintes exposées au clonazépam au 1^{er} trimestre sont nombreuses et rassurantes.

Clobazam : les données chez les femmes enceintes exposées au Clobazam au 1^{er} trimestre sont peu nombreuses mais le recul est important et, à ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au 1^{er} trimestre de grossesse.

b- Existe-t-il des patterns de MCM liés à chaque molécule :

Dans une compilation des résultats de plusieurs registres de grossesse, les auteurs ont fait les constatations suivantes :

- les anomalies de fermeture du tube neural étaient la MCM la plus fréquemment observée avec le Valproate.
- Les malformations cardiaques sont les plus fréquemment rencontrées avec la Carbamazépine, la Lamotrigine et les barbituriques.
- L'hypospadias et les malformations cardiaques sont les MCM les plus communes en cas d'exposition à la Phénytoïne.

Cependant, ces données restent des constatations épidémiologiques, on ne peut pas conclure que telle malformation est spécifiquement liée à telle molécule. Les AE en tant que catégorie tératogène produisent un pattern de MCM avec des chevauchements entre les différentes molécules. [12]

GUIDLINES AAN : risques liés à chaque molécule

Conclusions

- Il est très probable que la prise de VPA en monothérapie au cours du premier trimestre de la grossesse contribue, au développement de MCM chez les enfants nés de femmes épileptiques par rapport à la prise de CBZ. (Deux études de classe I).
- la polythérapie incluant le VPA au cours du premier trimestre de grossesse contribue probablement au développement de MCM chez les enfants nés de femmes épileptiques, par rapport à la polythérapie qui ne comprend pas de VPA (une étude de classe I).
- La prise de VPA au cours du premier trimestre de grossesse contribue éventuellement au développement de MCM chez les enfants nés de de femmes épileptiques par rapport à la prise de PHT (une étude de classe II).
- La prise de VPA pendant le premier trimestre de grossesse contribue éventuellement au développement de MCM chez les enfants nés de femmes épileptiques par rapport à la prise de LTG (deux études de classe III).

Recommandations AAN

- Afin de réduire le risque de MCM, par rapport à la CBZ, l'utilisation de VPA pendant le premier trimestre de grossesse devrait être évitée, si possible (niveau A).
- Afin de réduire le risque de MCM, l'éviction d'une polythérapie incluant VPA par rapport à la polythérapie sans VPA pendant le premier trimestre de la grossesse devrait être envisagée (niveau B).
- Afin de réduire le risque de MCM, par rapport à la PHT ou la LTG, le VPA pendant le premier trimestre de grossesse pourrait être évité, si possible (niveau C).

Nous ajouterons que, vu notre contexte où les grossesses sont très souvent non programmées, voire accidentelles, il est prudent d'éviter le VPA chez toute femme en âge de procréer, chaque fois que possible, à moins que le VPA ne soit la seule option thérapeutique possible et indispensable pour l'équilibre de la maman. **(Voir communiqué du ministère de la santé -Maroc à ce sujet)**

Pour plusieurs molécules d'AE, le risque de MCM s'est avéré être dose-dépendant. Les résultats de l'étude récente issue des données d'EURAP permettent d'apprécier la relation entre la dose au moment de la conception et les malformations majeures pour quatre monothérapies principales : le Phénobarbital, la Carbamazépine, la Lamotrigine et le Valproate de sodium.

Sur 4540 grossesses traitées en monothérapie, suivies prospectivement sur plus d'un an après l'accouchement, l'étude met en évidence une relation entre la dose d'AE et les anomalies à la naissance pour toutes les monothérapies, mais essentiellement avec :

- le Valproate : le taux de MCM à 1 an va de 5.6% pour des doses pré-conceptionnelles <700 mg/j à 24.2% pour des doses \geq 1500mg/j à risque relatif : 5.8 fois le risque pour des doses <700mg/j
- Lamotrigine : taux de MCM à 1 an va de 2% pour des doses <300 mg/j à 4.5% pour des doses \geq 300 à risque relatif est de 2.2 fois le risque pour des doses <300mg/j
- Phénobarbital : risque plus important de MCM au dessus de 150mg/j (taux de MCM va de 5.4% à 13.7% pour des doses respectivement < 150 et \geq 150mg/j)
- Pour des doses \geq 150mg/j, le risque relatif = 3.2 fois le risque des doses < 150mg/j
- Et dans une moindre mesure ($p=0.041$) : la Carbamazépine avec un risque moindre pour des doses quotidiennes <400m/j (3.4%) , et risque plus important pour des doses >1000 mg/j (8.7%).
- Pour des doses >1000mg/j le risque relatif est de 2.9 fois le risque relatif de MCM pour des doses <400 mg/j

Tableau 1 : Risque de malformations congénitales majeures en analyse multivariée

	Odds ratio (95% CI)	p value
Drug comparisons with lamotrigine <300 mg per day		
Carbamazepine (<400 mg per day)	1.6 (0.56-4.53)	0.3803
Carbamazepine (≥400 to <1000 mg per day)	2.5 (1.45-4.48)	0.0012
Carbamazepine (≥1000 mg per day)	4.6 (2.28-9.31)	<0.0001
Phenobarbital (<150 mg per day)	2.5 (1.11-5.85)	0.0275
Phenobarbital (≥150 mg per day)	8.2 (3.16-21.53)	<0.0001
Valproic acid (<700 mg per day)	2.8 (1.46-5.30)	0.0019
Valproic acid (≥700 to <1500 mg per day)	5.8 (3.27-10.13)	<0.0001
Valproic acid (≥1500 mg per day)	16.1 (8.22-31.54)	<0.0001
Within-drug comparisons		
Carbamazepine (≥400 to <1000 vs <400 mg per day)	1.6 (0.63-4.07)	0.3265
Carbamazepine (≥1000 vs <400 mg per day)	2.9 (1.04-8.00)	0.0413
Lamotrigine (≥300 vs <300 mg per day)	2.2 (1.12-4.35)	0.0221
Phenobarbital (≥150 vs <150 mg per day)	3.2 (1.11-9.45)	0.0316
Valproic acid (≥700 to <1500 vs <700 mg per day)	2.1 (1.25-3.43)	0.0047
Valproic acid (≥1500 vs <700 mg per day)	5.8 (3.07-10.92)	<0.0001
Non-drug covariates		
Americas vs Europe	2.1 (0.82-5.33)	0.1227
Southeast Asia vs Europe	1.3 (0.59-2.94)	0.5064
Western Pacific vs Europe	1.0 (0.67-1.63)	0.8570
Parental history of major congenital malformations	4.4 (2.06-9.23)	0.0001
Maternal age	1.0 (0.97-1.04)	0.8209
Educational level father (low vs medium or high)	1.0 (0.64-1.55)	0.9941
Educational level mother (low vs medium or high)	1.1 (0.70-1.73)	0.6829
Generalised tonic-clonic seizures during first trimester	0.6 (0.31-1.11)	0.103
Folate use (appropriate vs inappropriate)	1.4 (1.02-1.82)	0.035
Sex (male vs female)	1.0 (0.75-1.29)	0.8982
Idiopathic generalised epilepsy vs localisation-related epilepsy	0.9 (0.62-1.23)	0.4421
Undetermined or unclassifiable vs localisation-related epilepsy	0.8 (0.47-1.22)	0.2531
Parity	0.8 (0.67-1.04)	0.1074

Source : Tomson T et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011.

Tableau 2 : Taux des MCM sous Monothérapie de Valproate, Carbamazépine, Lamotrigine à différentes doses dans les registres EURAP et UK Ireland Registry

Drug	EURAP [19]			UK Ireland [21]		
	Dose range mg/d	Number of exposed	MCM % (95% CI)	Dose range mg/d	Number of exposed	MCM % (95% CI)
Valproate	< 700	431	5.6% (3.60-8.17)	< 600	476	5.0% (3.4-7.4)
	≥ 700 < 1500	480	10.4% (7.83-13.50)	> 600 < 1000	426	6.1% (4.2-8.8)
	≥ 1500	99	24.2% (16.19-33.89)	> 1000	297	10.4% (7.4-14.4)
Carbamazépine	< 400	148	3.4% (1.11-7.71)	< 500	721	1.9% (1.2-3.2)
	≥ 400 < 1000	1047	5.3% (4.07-6.89)	> 500 < 1000	739	2.7% (1.8-4.1)
	≥ 1000	207	8.7% (5.24-13.39)	> 1000	170	5.3% (2.7-9.5)
Lamotrigine	< 300	836	2.0% (1.19-3.24)	< 200	1143	2.1% (1.4-3.1)
	≥ 300	444	4.5% (2.77-6.87)	> 200 < 400	665	2.4% (1.5-4.0)
				> 400	267	3.4% (1.9-6.5)

Source : Tomson T et al Major congenital malformations in children of women with epilepsy Seizure 2015

***Commentaire : on constate que l'effet dose dépendant est plus considérable pour le valproate et la Lamotrigine.**

Des recherches plus avancées sont nécessaires pour déterminer si les concentrations sériques, plutôt que la dose, auraient une meilleure valeur prédictive du risque tératogène. D'ici là, une partie de la préparation d'une femme épileptique pour la grossesse implique d'essayer d'identifier la dose thérapeutique minimale (et le taux plasmatique correspondant) capable de contrôler ses crises. [15]

GUIDELINES AAN

Conclusion : Il existe probablement une relation entre la dose de VPA et de LTG et le risque de développement de MCM chez la progéniture des femmes épileptiques (une étude de classe I).

Recommandation : La limitation des doses de VPA ou LTG au cours du premier trimestre devrait être considérée, si possible, afin de réduire le risque de MCM (niveau B)

d- Monothérapie versus polythérapie

Autrefois, on pensait que la polythérapie antiépileptique devait toujours être évitée pendant la grossesse chaque fois que possible. Ceci a été basé sur des études antérieures qui ont démontré des taux plus élevés de MCM avec la polythérapie. Une étude du North American Antiepileptical Drug Pregnancy Registry (NAAPR) a suggéré que les associations d'AE comprenant le valproate étaient principalement responsables de ces résultats antérieurs sur la polythérapie.

Les auteurs ont démontré que les taux de malformation observés avec une exposition à la Carbamazépine ou à la Lamotrigine en polythérapie avec un médicament autre que le Valproate étaient semblables aux taux observés avec l'un ou l'autre médicament en monothérapie. Alors que si l'un ou l'autre était combiné avec le Valproate, les taux de malformation étaient beaucoup plus élevés. L'étude a également présenté des constatations similaires dans deux autres registres. [33]

Ainsi, les schémas de polythérapie qui ne comprennent pas le Valproate n'augmenterait peut être pas les risques tératogènes comme il était admis auparavant.[15]

e- Autres facteurs de risque :

Il paraît évident qu'il existe une susceptibilité individuelle aux effets tératogènes des AE car les grossesses ayant une exposition similaire en termes de type et de dose de l'antiépileptique peuvent donner lieu à des MCM aussi bien qu'à des nouveaux nés normaux. Les facteurs génétiques sont susceptibles de contribuer. EURAP a inclus 11 variables non liées aux médicaments dans une analyse multivariée, et **l'antécédent parental de survenue de MCM** s'est révélé être un **facteur de risque significatif** avec un OR= 4.4 (IC_{95%} :2.1-9.2) Tableau 1. [31]

D'autres registres ont analysé la récurrence du risque de MCM dans des grossesses répétitives. Le registre australien a trouvé que les patientes ayant donné

naissance à un enfant avec MCM lors de la première grossesse et qui sont restées sous le même AE ont un risque de 37.5% d'avoir un enfant atteint de MCM lors de la grossesse ultérieure contre le taux prévu de 3.1%. Le risque de récurrence était encore plus élevé chez les femmes sous valproate : 57,2%.

Le registre de grossesse au Royaume-Uni a combiné des malformations mineures et majeures dans son analyse et a signalé que, quelque soit l'antiépileptique utilisé, il existe un risque de 16,8% d'avoir un autre enfant avec une formation congénitale si le premier enfant était affecté, contre 9,8% de risque pour les femmes dont le premier enfant n'avait pas de malformation. [32]

Malheureusement, ces études ne pouvaient pas évaluer le risque de récurrence si le traitement a été changé entre la première et la deuxième grossesse, puisque la plupart des femmes sont restées sous le même AE. Néanmoins, ces observations appuient davantage l'importance d'une influence génétique sur les risques tératogènes associés aux AE. [32]

2- Influence des AE sur le développement cognitif ultérieur de l'enfant

Jusqu'à récemment, une grande partie des données disponibles sur le développement cognitif et l'AE étaient basées sur des séries de cas et des études rétrospectives, dont la plupart ne contrôlaient pas la contribution du QI maternel, un facteur décisif dans l'estimation du QI de l'enfant. L'étude Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) et une étude menée par le groupe Liverpool et Manchester Neurodevelopmental Group (LMNG) ont tenu compte du facteur QI maternel en plus d'autres paramètres importants.[34,35]

Les deux études sont prospectives, recrutant les mères en anténatal et assurant le suivi de leurs enfants pendant 6 ans. Chacune des deux a confirmé les effets indésirables du valproate, précédemment soupçonnés, sur les résultats cognitifs: **l'exposition au Valproate était associée à une réduction du QI d'environ 10**

points sur un score complet par rapport aux enfants exposés à d'autres AE et par rapport à un groupe témoin. Cet effet semble être dose dépendant.

Les effets cognitifs d'autres AE nécessitent une enquête plus approfondie afin de tirer des conclusions solides sur le risque de leur survenue. Dans l'étude NEAD, qui ne comprenait pas de groupe témoin, les QI à l'âge de 6 ans étaient similaires chez les enfants exposés à la Lamotrigine, à la phénytoïne ou à la Carbamazépine. L'étude LMNG comprenait un groupe témoin et a constaté que les QI moyens à grande échelle des témoins étaient semblables à ceux des enfants exposés à la lamotrigine et à la Carbamazépine. Dans cette étude, cependant, l'exposition à la Carbamazépine était associée à un risque plus élevé d'avoir un QI inférieur à 85 et à une réduction des capacités verbales [35]. Les effets cognitifs de l'exposition au **Levetiracetam** n'ont été évalués que dans une seule étude menée par le LMNG, qui a rapporté que les **scores de développement à l'âge de 3 ans des enfants exposés étaient semblables aux sujets contrôles mais meilleurs que les score des enfants exposés au Valproate.** [36]

Dans les modèles des rongeurs, le Levetiracetam semble également être un agent prometteur. Plusieurs AE (par exemple, le diazépam, le phénobarbital, la Phénytoïne et le Valproate) ont montré qu'ils induisaient une apoptose dans le cerveau des rats. On pense que c'est un mécanisme par lequel les changements cognitifs induits par l'AE se produisent [26]. Le Levetiracetam est le seul AE qui ne déclenche pas d'apoptose même lorsqu'il est administré avec un AE induisant l'apoptose. [37]

En plus de son effet sur le QI, **le Valproate a maintenant été associé à des effets secondaires sur le développement comportemental.** Dans une étude danoise à l'échelle de la population, (étude rétrospective à partir des registres de naissances de 1996 à 2006 avec un suivi des naissances jusqu'à l'âge de 14 ans), les risques d'un diagnostic formel d'autisme ou de troubles du spectre autistique étaient respectivement de **2,5% et 4,4%** en cas d'exposition au Valproate, comparativement à 0,5% et 1,5% dans la population générale.[38]

V. Supplémentation vitaminique

La supplémentation en acide folique est généralement recommandée pour réduire le risque de MCM –notamment les anomalies de fermeture du tube neural (FTN)- pendant la grossesse.[39] Une vaste étude a rapporté une **réduction des risques de survenue d'anomalies de fermeture du tube neural chez des patients aux antécédents personnels ou familiaux de telles anomalies** lorsque une supplémentation folique plus importante par 4 mg/j était proposée.[40] D'autre part, de nombreux antiépileptiques interagissent avec le métabolisme des folates et sont associés à des taux sériques bas d'acide folique. Les concentrations sériques basses en acide folique au premier trimestre ont été corrélées avec un risque accru de malformations congénitales chez les femmes épileptiques. [41,42]

L'acide folique pourrait réduire le risque de fausses couches chez les femmes souffrant d'épilepsie. [43] Il aurait par ailleurs un effet bénéfique sur le développement cognitif ultérieur de l'enfant. [34,35]

Il existe peu de preuves que l'acide folique réduit significativement le risque de MCM (en particulier des anomalies de FTN) de manière spécifiques chez les femmes sous AE. D'autre part les données restent insuffisantes concernant la dose à préconiser chez les femmes épileptiques et si des doses plus élevées seraient nécessaires. De ce fait les recommandations de la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (LICE) et de l'American Academy of Neurology (AAN) **sont de proposer une supplémentation en acide folique identique à celle de la femme non épileptique soit de 0.4 – 4mg/j** . [11]

Concernant la vitamine k, la plupart des AE inducteurs enzymatiques pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine K. Il peut en résulter - théoriquement- une réduction des facteurs de coagulation vitamine K dépendants et la survenue d'une maladie hémorragique du nouveau-né.

Dans les recommandations communes de la LICE et de l'AAN les auteurs ne mettent pas en évidence d'augmentation significative du risque de complications hémorragiques du nouveau-né au cours des 24 heures suivant l'accouchement chez une femme épileptique traitée par des AE inducteurs enzymatiques. [11] De toutes manières, le problème ne se pose pas en pratique puisque tous les nouveau-nés reçoivent systématiquement de la vitamine K à la naissance, en IM ou per os.

RECOMMANDATIONS AAN

Conclusion: le risque de MCM dans la progéniture de femmes épileptique est éventuellement diminué par la supplémentation en acide folique (deux études de classe III suffisamment sensibles).

Recommandation: la supplémentation préconceptionnelle en acide folique chez les femmes épileptiques peut être considérée comme réduisant le risque de MCM (niveau C).

Conclusion: Il n'y a pas suffisamment de preuves pour déterminer si le risque de complications hémorragiques néonatales chez les nouveau-nés de femmes épileptiques sous AE est considérablement augmenté (une étude de classe II insuffisamment sensible).

Recommandation: le conseil de femmes épileptiques enceinte ou envisageant une grossesse devrait refléter qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour soutenir ou réfuter un risque accru de complications hémorragiques chez les nouveau-nés de femmes épileptiques sous AE (niveau U).

VI. Allaitement

Les bénéfices de l'allaitement maternel ont été bien établis et incluent une diminution du risque d'infections, de diabète sucré, de leucémie et de mort subite du nourrisson chez le bébé, et une réduction du risque de cancer du sein et de cancer des ovaires ainsi que le risque de diabète chez la maman.

L'exposition aux AE continue après la naissance à travers l'allaitement. Il n'existe pas de recommandation claire concernant l'allaitement chez la patiente épileptique traitée et cela doit avant tout rester une décision individuelle, discutée avec le neurologue et le gynécologue au cas par cas. Dans la littérature, peu d'effets majeurs ont été rapportés chez le nourrisson en lien avec l'allaitement chez une femme traitée par AE. [30] Bien au contraire, l'allaitement renforce les liens maman-bébé ; Dans l'étude NEAD, les enfants exposés à la Carbamazépine, à la Lamotrigine, à la phénytoïne ou au valproate dans le lait maternel, les nourrissons avaient des QI plus élevés et des scores linguistiques à l'âge de 6 ans supérieurs par rapport aux enfants dont les mères prenaient des AE et n'allaitaient pas.[44]

Bien que d'autres études prospectives sur l'exposition aux AE par le biais du lait maternel soient nécessaires, pour la plupart des AE, la préoccupation théorique de l'exposition prolongée au nourrisson ne l'emporte pas sur les bénéfices connus de l'allaitement (**Annexell**).

RECOMMANDATIONS AAN

Conclusions :

- **PRM (pirimidone) et LVT** sont probablement excrétés dans le lait maternel en quantités potentiellement importantes sur le plan clinique (une étude de classe I et une étude de classe II de soutien ou deux études de classe II).
- La **GBP, la LTG et le TPM** sont éventuellement transférés dans le lait maternel en quantités potentiellement importantes cliniquement (une étude de classe II chaque).
- **VPA, PB, PHT et CBZ** ne sont probablement pas excrétés dans le lait maternel en quantités potentiellement importantes sur le plan clinique (une étude de classe I et une étude de classe II de soutien ou deux études de classe II).
- Il n'y a pas de données suffisantes pour déterminer si l'ESM pénètre dans le lait maternel en quantités cliniquement importantes (une étude de classe III présentant un transfert significatif).

Recommandations :

VPA, PB, PHT et CBZ peuvent être considérées comme non transférables dans le lait maternel dans une mesure aussi grande que PRM, LVT, GBP, LTG et TPM (Niveau B quand comparés à PRM et LVT - Niveau C en comparaison à GBP, LTG, et TPM)

VII. ACCOUCHEMENT ET POST PARTUM

1. voie d'accouchement et complications obstétricales

Une cohorte rétrospective basée sur le registre danois à l'échelle de la population a démontré que les femmes épileptiques **ne présentent pas un risque élevé de fausse couche** [28]. Cependant, les femmes épileptiques **risquent davantage de présenter des complications obstétricales**, à savoir **l'hypertension artérielle, la prééclampsie et l'hémorragie de la délivrance**. [45]

Prématurité, Retard de croissance intra utérine et hypotrophie fœtale sont également plus fréquents chez les femmes atteintes d'épilepsie. [45] Les données sont discordantes quant à savoir si ces complications sont liées à l'effet des AE, à la survenue des crises pendant la grossesse ou à la maladie épileptique elle-même. [46] Une étude norvégienne a trouvé une association spécifique entre le Topiramate et la microcéphalie ainsi que le faible poids à la naissance. [47]

Le registre NAAPR a également trouvé une association entre l'exposition au Topiramate et l'exposition et le faible poids à la naissance. [47] D'autre part, il a été démontré que **les crises pendant la grossesse augmentaient le risque d'hypotrophie fœtale et d'accouchement prématuré**. [48] L'accouchement par césarienne serait également plus fréquent chez les femmes épileptiques mais ce n'est pas une découverte universelle et les raisons de cette association ne sont pas claires [46]. Ni l'épilepsie, ni la prise d'AE ne constitue habituellement une indication pour un accouchement par césarienne. [15]

Gestion de l'accouchement :

- Accouchement dans une structure sanitaire qui comprend un service de réanimation maternelle et néonatale.

- Un accouchement naturel par voie basse, lorsque les conditions obstétricales le permettent, est tout à fait conseillé.
- Le traitement antiépileptique habituel doit être poursuivi pendant le travail et l'accouchement.
- L'hyperventilation et l'épuisement maternel devraient être évités, car ces conditions peuvent déclencher une crise chez la mère.
- La péridurale est donc chaudement recommandée.
- Prendre une voie veineuse périphérique en prévision d'une crise (Préserver le capital veineux de la femme épileptique)

La survenue de crises au cours du travail est assez rare, l'étude EURAP a révélé une fréquence de 2,6% chez les patientes sous Lamotrigine et sous Carbamazépine, 1,9% des patientes sous phénobarbital et 1,4% sous Valproate. [4]

- En cas de survenue de crise pendant le travail
 - Celle ci devrait être traitée rapidement avec une benzodiazépine par voie veineuse. [49]
 - Suivi Cardiotocographique continu pour surveiller la fréquence cardiaque du fœtus, qui affichera très probablement une hypoxie.
 - Une césarienne sera réalisée uniquement si les crises se succèdent ou si la mère est incapable de collaborer du fait de crises focales répétées. [50]
- On peut proposer du Clobazam à une 10mg/j par voie orale au cours du travail pour cadrer l'accouchement, et en post partum le temps de faire la dégression de l'AE et revenir à la dose d'avant la grossesse. (hors EBM)

2. L'exposition indirecte aux AE ingérés par la mère entraîne-t-elle des effets symptomatiques chez le nouveau-né ?

Dans sa revue de littérature, Hardeen et al a défini des effets symptomatiques pertinents comme ceux susceptibles d'être attribuables à l'AE (par exemple, le retrait, l'irritabilité inconsolable, la sédation excessive, la léthargie). Les auteurs ont cherché des études contrôlées comparant la fréquence de ces symptômes chez les nouveau-nés de mères épileptiques sous AE et de mères épileptiques qui ne sont pas sous AE. Aucun article n'a été identifié. [12]

Les benzodiazépines utilisées jusqu'à l'accouchement peuvent être responsables chez le nouveau-né de différents types d'évènements transitoires :

Des signes d'imprégnation : hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids peuvent survenir, même à faibles doses. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer de 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine. Dans les situations exceptionnelles où des doses très élevées de benzodiazépines sont utilisées juste avant l'accouchement, une dépression respiratoire ou des apnées ainsi qu'une hypothermie –réversibles– peuvent également apparaître chez le nouveau-né.

En cas de traitements chroniques, même à faibles doses, poursuivis jusqu'à l'accouchement ou arrêtés brutalement quelques jours avant, un **syndrome de sevrage néonatal** est possible même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations néonatales, survenant **à distance de l'accouchement**. Son délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament. Plus celle-ci est longue, plus le délai est important. [51]

Recommandation pratique :

En fin de grossesse, s'il s'avère nécessaire d'instaurer un traitement par Benzodiazépine (Clonazépam, Clobazam, Diazépam) éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits

3. Gestion de la maladie en post partum

Le post-partum est une période particulièrement à risque de recrudescence de crises (fatigue, privation de sommeil). On peut donc parfois être amené à prescrire temporairement des benzodiazépines à dose filée pour couvrir cette période (contre-indiquant alors l'allaitement, (voir Annexe)). Si les posologies de l'AE ont été majorées pendant la grossesse, il ne faut pas oublier de revenir rapidement aux dosages habituels, sous peine d'un surdosage en anti-épileptiques potentiellement fatigant et invalidant : il faut donc veiller à fournir à la patiente avant qu'elle n'arrive à terme, **un schéma de dégression rapide de son antiépileptique.**

Une partie clé de la gestion d'une grossesse chez une femme épileptique concerne la sécurité des crises à domicile. Alors que l'allaitement maternel devrait être soutenu et encouragé, la privation de sommeil liée à la volonté de nourrir le nouveau-né toutes les 2 à 4 heures peut abaisser le seuil épileptogène chez de nombreuses femmes. Les membres de la famille devraient être invités à aider aux tétés nocturnes avec du lait maternel tiré auparavant ou du lait artificiel, afin que la patiente puisse bénéficier d'une période de sommeil ininterrompue (généralement de 6 à 8 heures selon les patientes). Pour maintenir l'approvisionnement en lait, la patiente peut devoir tirer son lait des heures supplémentaires pendant la journée. D'autres recommandations de sécurité incluent le fait d'offrir des bains au bébé uniquement en présence d'un autre adulte et de changer les couches sur un coussinet sur le sol plutôt que sur une table à langer. Eviter les escaliers lorsque cela est possible et utiliser une poussette plutôt qu'un porte-bébé attaché à la mère devraient également être considérés. [15]

III. Contraception

Les œstrogènes et la progestérone sont métabolisés par le cytochrome P450 3A4. De ce fait, les MAE inducteurs du cytochrome P450 3A4 (tableau I) en augmentant le métabolisme des œstrogènes et de la progestérone en annulent l'efficacité contraceptive [52]. L'emploi d'une pilule oestroprogestative (quel que soit son dosage, micro-, mini-, normo- ou macrodosé) ou progestative pure est donc fortement déconseillé en cas de co-prescription d'un de ces AE. On préconise alors une contraception mécanique ou par stérilet (possible même chez la femme primipare).

Pour le cas particulier du Topiramate : la contraception orale est autorisée en dessous de 200 mg/j (en recommandant une pilule dosée à au moins 35mg d'éthinyl oestradiol), et plutôt déconseillée au-dessus de 200 mg/j.

Les MAE non inducteurs des enzymes du cytochrome P450 3A4 :

Valproate, Lamotrigine Gabapentine, Levetiracetam , Vigabatrin, Pregabaline n'ont pas d'interaction avec la contraception oestroprogestative **qui de ce fait peut être prescrite sans crainte**. On recommande par principe de précaution d'éviter les pilules micro dosées.[53]

Par ailleurs, il a été montré que la prise régulière d'une pilule œstroprogestative pouvait diminuer les concentrations plasmatiques de la Lamotrigine jusqu'à 50 % de la concentration initiale. Il convient donc de contrôler les dosages de ce dernier médicament en cas de survenue intempestive de crises chez une jeune femme chez qui la pilule contraceptive vient d'être introduite ou modifiée. [53]

DCI	Nom commercial	Induction enzymatique
MAE ancienne génération		
Clobazam, Clonazepam, Diazepam	URBANYL® RIVOTRIL® VALIUM®	NON
Carbamazépine	TEGRETOL® ZEPTOL® CRIZEPINE®	OUI
Ethosuxomide	ZARONTIN®	NON
Phénobarbital	GARDENAL®	OUI
Pirimidone	MYSOLINE®	OUI
Phénytoïne	DIHYDAN®	OUI
Valproate de sodium	DEPAKINE® ENCORATE®	NON
MAE nouvelle génération		
Gabapentine	NEURONTIN® GABAMOX® NUPENTIN®	NON
Lacosamide	VIMPAT®	NON
Lévétiracétam	KEPPRA®	NON
Lamotrigine	LAMICTAL® SYNMAX®	NON
Oxcarbazépine	TRILEPTAL®	OUI
Prégabaline	LYRICA®	NON
Tiagabine	GABITRIL®	NON
Topiramate	EPITOMAX	OUI
Zonisamide	ZONEGRAN®	
MAE avec restriction d'utilisation		
Felbamate	TALOXIA®	Inhibiteur, sauf pillule (inducteur)
Rufinamide		OUI
Stiripentol	INOVELON®	NON
Vigabatrin	SABRIL®	NON

EN PRATIQUE :

Au moment du diagnostic de l'épilepsie

1. Eviter de prescrire le Valproate chez toute femme en âge de procréer à moins qu'il n'existe pas d'autres alternatives (voir communiqué du ministère de la santé à ce sujet)
2. Bien avant la grossesse, le neurologue devra aborder avec toute patiente épileptique en âge de procréer, la nécessité de planifier les grossesses, c'est-à-dire le prévenir à l'avance d'un tel désir afin de mettre en place un traitement AE optimal.
3. Mettre la femme sous AE sous une contraception efficace++

Avant la grossesse :

1. Envisager le changement de l'antiépileptique en cas de :
 - § AE associé à un taux élevés de tératogénicité : valproate, topiramate, et phenobarbital.
 - § AE pour lesquels les données sur la tératogénicité manquent encore
 - § AE qui ne permettent pas un contrôle optimal des crises
2. Considérer l'ajustement de l'AE uniquement dans les cas où les avantages l'emportent nettement sur les risques, en gardant à l'esprit que le contrôle des crises 9 à 12 mois avant la conception est le plus grand facteur prédictif du contrôle des crises pendant la grossesse. Conseiller l'utilisation de la contraception pendant les changements de AE...
3. Envisager éventuellement l'arrêt du traitement lorsque cela est possible, chez les patientes bien contrôlées **libres de crises pendant au moins 2 à 4 ans**. Cet arrêt de l'AE devra se faire **au moins six mois avant la conception** afin d'évaluer une éventuelle récurrence épileptique.
4. Établir des taux plasmatiques thérapeutiques permettant un contrôle optimal des crises (réaliser idéalement des dosages plasmatiques des AE) au moins 2 fois par an.
5. Simplifier tant que faire se peut le traitement, en privilégiant absolument une monothérapie et en cas de polythérapie en supprimant au maximum le VPA de celle-ci ;
6. Eviter au maximum la prescription du VPA et en cas de nécessité absolue, essayer de diminuer la dose à moins de 700 mg/jour ;
7. Réduire la dose d'AE chez les patients dont les crises sont bien contrôlées.
8. Expliquer à la patiente la balance bénéfice-risque entre les risques liés aux AE et les risques de convulsions pendant la grossesse
9. Expliquer l'intérêt de réduire les doses/taux plasmatiques des AE avant la grossesse si possible et le besoin d'ajuster la dose pendant la grossesse, et avertir la patiente du besoin du monitoring des taux plasmatiques des antiépileptiques de manière plus rapprochée : 1 fois /mois
10. débiter une supplémentation folique d'au moins 0,4 mg/j **deux mois avant la conception et jusqu'à la fin du premier trimestre ;**
11. Eviter le valproate et la carbamazépine en cas d'antécédents familiaux de spina bifida.

En cas de grossesse déclarée (non planifiée) :

1. En cas d'aggravation des crises, il convient de vérifier les taux plasmatiques de MAE et de réajuster la dose en fonction. Si l'aggravation survient pendant le premier trimestre de grossesse, on peut recourir temporairement à l'adjonction de benzodiazépines pour éviter d'alourdir le traitement antiépileptique potentiellement tératogène.
2. Patiente sous Valproate : ne pas arrêter, réduire les doses à <700mg/j, et surveiller la dépakinémie ++
3. Patiente sous Carbamazépine : ne pas changer, essayer de réduire les doses, tout en surveillant les taux plasmatiques.

Pendant la grossesse :

- 1) utiliser la dose minimale efficace contre les crises tonico-cloniques généralisées.
- 2) Essayer de maintenir des doses de Lamotrigine en dessous 300 mg/jour et de Valproate de sodium en dessous de 700 mg/ jour
- 3) privilégier les formes à libération prolongée et/ou essayer de fractionner les prises dans la journée afin de minimiser les pics de doses
- 4) adresser a patiente à un gynécologue spécialisé dans le dépistage des malformations et discuter avec lui la réalisation d'une échographie supplémentaire à 18 SA pour un dépistage plus précis ;
- 5) pour la Lamotrigine, on pourra discuter une majoration des doses (+ 25 % en cas de diminution de la concentration en dessous de la concentration de référence au second trimestre). [21]

Suivi de la grossesse

- 1) Dosages plasmatiques itératifs des anti épileptiques (1x/mois) avec si possible un référentiel pré-grossesse
- 2) Suivi obstétrical renforcé avec pratique d'échographies régulières.
- 3) Pour les patientes sous Valproate : un dosage de l'alpha foeto-protéine est recommandé.

Accouchement :

- 1) Un accouchement naturel par voie basse, lorsque les conditions obstétricales le permettent, est tout à fait conseillé
- 2) La péridurale est chaudement recommandée
- 3) Le traitement anti-épileptique habituel doit être poursuivi pendant le travail et l'accouchement.
- 4) Le nouveau né est examiné dès la naissance, à la recherche d'éventuelles malformations ou de signes hémorragiques.
- 5) Si la maman a été sous Benzodiazépines pendant la grossesse :
 - Chercher des signes d'imprégnation : hypotonie, troubles de la succion, au maximum dépression respiratoire avec apnées.
 - A distance de l'accouchement, après un certain délai : des signes de sevrage (hyperexcitabilité, trémulations)
- 6) Demander une NFS-plaquettes, un bilan d'hémostase et une calcémie chez le nouveau né
- 7) Dans certains centres, il est effectué dès la naissance un bilan d'hémostase et un dosage des AE par prélèvement du sang du cordon
- 8) Injection de vitamine K à dose standard (1mg IM) ou per os.

Post partum :

- 1) Si la dose de l'AE a été majorée pendant la grossesse : dégression rapide de l'antiépileptique pour éviter toute toxicité, surtout pour la Lamotrigine.
- 2) En réduisant les doses, garder la patiente sous une dose légèrement supérieure à sa dose habituelle
- 3) Si besoin : prescrire une benzodiazépine à dose fractionnée, pour couvrir cette période à risque de crises, ce qui va alors contre-indiquer l'allaitement.
- 4) Conseiller la femme de sécuriser son intérieur, d'éviter le manque de sommeil, l'aider à trouver une aide et un support familial

ANNEXE II

Classification des études en fonction de leur puissance statistique

Classe I: une étude cohorte sur une large population de sujets à risque de développer le variable étudiée (maladie cible, état de travail). La variable est définie par une norme de référence acceptable pour la définition de cas. La variable est une notion objective ou mesurable par un observateur qui n'est pas mis au courant sur la présence ou l'absence du facteur de risque. Les résultats de l'étude permettent de calculer des mesures pronostiques.

Classe II: étude cas-témoin sur un large échantillon de sujets qui présentent la variable étudiée comparés à un large échantillon de sujets contrôles. Ou une étude cohorte sur une large population de sujets à risque de développer la variable étudiée. (maladie cible, état de travail). Où les données ont été collectées de manière retrospective. La variable est définie par une norme de référence acceptable pour la définition de cas. La variable est une notion objective ou mesurable par un observateur qui n'est pas mis au courant sur la présence ou l'absence du facteur de risque. Les résultats de l'étude permettent de calculer des mesures pronostiques.

Classe III: étude cas témoins ou étude cohorte où aussi bien les groupes de cas que les groupes contrôles sont de taille réduite, et où les données ont été collectées de manière rétrospective. La variable est définie par une norme de référence acceptable pour la définition de cas. La variable est une notion objective ou mesurable par un observateur qui n'est pas mis au courant sur la présence ou l'absence du facteur de risque. Les résultats de l'étude permettent de calculer des mesures pronostiques.

Classe IV: études ne remplissant pas les critères des études Classe I, II, ou III, y compris les consensus, les avis d'experts et les rapports de cas.

Classification des niveaux de recommandations

A = établi, comme étant efficace, inefficace ou nocif (ou établi comme étant utile/prédictif ou non utile/prédictif) pour la variable étudiée au sein de la population spécifiée. (Les recommandations de niveau A requièrent au moins deux études consistantes de classe I)

B= probablement efficace, inefficace ou nocif (ou probablement utile/prédictif ou non utile/prédictif) pour la variable étudiée au sein de la population spécifiée. (les recommandations de niveau B requièrent au moins une étude classe I ou deux études consistantes de classe II)

C = possiblement efficace, inefficace ou nocif (ou possiblement utile/prédictif ou non utile/prédictif) pour la variable étudiée au sein de la population spécifiée.(les recommandations de niveau C requièrent au moins une étude classe II ou deux études consistantes de classe III)

U = données inadéquates ou contradictoires ; compte tenu des connaissances actuelles, le traitement (test, facteur prédictif) n'est pas prouvé.

Tableau 1 : taux des Malformations congénitales Majeures en fonction des différents registres de grossesses.

TAUX DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES MAJEURS AVEC LA PRISE DE L'ANTIEPILEPTIQUE EN MONOTHERAPIE (N=)										
Registre	Etude	Carbamazépine	Gabapentine	Lamotrigine	Levetiracetam	Oxcarbazépine	Phénobarbital	Phénytoin	Topiramate	Valproate
Australian Pregnancy Registry	Vajda et al, 2014	5.5% (346)	0% (14)	4.6% (307)	2.4% (82)	5.9% (17)	0% (4)	2.4% (41)	2.4% (42)	13.8% (253)
Danish Registry Mølgaard-Nielsen,	Hviid, 2011	NA	1.7% (59)	3.7% (1019)	0% (58)	2.8% (393)	NA	NA	4.6% (108)	NA
International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy	Tomson et al, 2011	5.6% (1402)	NA	2.9% (1280)	1.6% (126)	3.3% (184)	7.4% (217)	5.8% (103)	6.8% (73)	9.7% (1010)
Finland National Birth Registry	Artama et al, 2005	2.7% (805)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	10.7% (263)
GSK Lamotrigine Registry North	Cunnington et al, 2011	NA	NA	2.2% (1558)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
American AED Pregnancy Registry	Hernández-Díaz et al, 2012	3.0% (1033)	0.7% (145)	2.0% (1562)	2.4% (450)	2.2% (182)	5.5% (199)	2.9% (416)	4.2% (359)	9.3% (323)
Norwegian Medical Birth Registry	Veiby et al, 2014	2.9% (685)	NA	3.4% (833)	1.7% (118)	1.8% (57)	7.4% (27)	NA	4.2% (48)	6.3% (333)
Swedish Medical Birth Registry	Tomson, Battino, 2012	2.7% (1430)	0% (18)	2.9% (1100)	0% (61)	3.7% (27)	14% (7)	6.7% (119)	7.7% (52)	4.7% (619)
UK/Ireland pregnancy Registry	Campbell et al, 2014	2.6% (1657)	3.2% (32)	2.3% (2098)	0.7% (304)	NA	NA	3.7% (82)	9% (203)	6.7% (1290)

Tableau 2: recommandation de l'académie américaine de pédiatrie, du CRAT/ou ANSM et du guide Hale concernant l'allaitement pour les molécules anti épileptiques les plus utilisées dans notre pratique courante.

Molécule	American Academy of pediatrics	CRAT	Catégorie du Guide Hale	Dose relative chez l'enfant	Effets secondaires signalés
Carbamazépine	compatible	déconseillé	L2	3.8 à 5.9 %	
Gabapentine	Non listé	déconseillé	L2	6.6%	Pas d'effets secondaires rapportés dans une dizaine de cas cliniques
Lamotrigine	Non listé	déconseillé	L3	9.2 à 23% (grande variabilité)	Apnée néo-natale sévère signalée mais à dose très importante Surveillance++ Taux plasmatique recommandé Pic dans le lait 4 heures après la prise maternelle
Levetiracetam	Non listé	déconseillé	L3	3.4 – 7.8%	Passage dans le lait mais rapidement éliminé ensuite. peu d'accumulation
Oxcarbazépine	Non listé	déconseillé	Non listé	0	
Phenobarbital**	A utiliser avec précautions	déconseillé	L3	24%	
Phénytoin	compatible	déconseillé	L2	0.6-7.7%	
Topiramate	Non listé	Déconseillé	L3	3-23%	Pas de données
Acide valproïque	compatible	autorisé	L2	2%	Pas d'effets indésirables rapportés chez le nouveau né mais on conseille de surveiller les plaquettes et le bilan hépatique
Clobazam		déconseillé			
Clonazepam		Déconseillé (ANSM)			

Classification de Thomas Hale développée en 2006

L1 : médicaments les plus sûrs, (SAFEST) ont été pris par un grand nombre de femmes allaitantes sans augmentation observée des effets indésirables chez le nourrisson. Les études contrôlées chez les femmes qui allaitent ne démontrent aucun risque pour le nourrisson, et la possibilité de nuire au nourrisson est écartée, ou le produit n'est pas biodisponible par voie orale chez un nourrisson.

L2 : médicaments plus sûrs (SAFER) Médicaments qui ont été étudiés chez un nombre limité de femmes allaitantes sans augmentation des effets indésirables chez le nourrisson. Et / ou la preuve d'un risque démontré qui est susceptible de suivre l'utilisation de ce médicament chez une femme allaitante est écarté.

L3 : modérément sécuritaire: drogues pour lesquelles il n'existe pas d'études contrôlées chez les femmes allaitantes; Cependant, le risque d'effets indésirables pour le nourrisson allaité est possible, ou des études contrôlées montrent seulement des effets néfastes non menaçants importants. Les médicaments ne devraient être donnés que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le nourrisson. (Les nouveaux médicaments qui n'ont pas de données publiées sont automatiquement mis dans cette catégorie, Indépendamment de la sécurité qu'ils peuvent être.)

L4 : possiblement dangereux: preuve positive de risque pour un nourrisson allaité ou pour la production de lait maternel, mais les avantages de l'utilisation chez les mères qui allaitent peuvent être acceptables malgré le risque pour le nourrisson (par exemple, si le médicament est nécessaire dans une situation engageant le pronostic vital ou une maladie grave pour laquelle des médicaments plus sûrs ne peuvent être utilisés ou sont inefficaces).

L5 : contre-indiqué : Risque significatif et documenté pour le nourrisson. Le médicament ne doit pas être utilisé car le risque l'emporte sur tout avantage possible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. **Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency.** *Neurology* 2009;73(2):126Y132. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a6b2f8.
2. La Neve A, Boero G, Francavilla T, et al. **Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy.** *Neurol Sci* 2014;36(1):79Y83. doi:10.1007/s10072-014-1908-0.
3. Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, et al. **Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy.** *Neurology* 2014;83(4):339Y344. doi:10.1212/WNL.0000000000000619.
4. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. **Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry.** *Epilepsia* 2013; 54(9):1621Y1627. doi:10.1111/epi.12302.
5. Thomas SV, Syam U, Devi JS. **Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy.** *Epilepsia* 2012;53(5):e85Ye88. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03439.x.
6. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, et al. **Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy.** *Epilepsy Behav* 2013;29(1):13Y18. doi:10.1016/j.yebeh.2013.06.026
7. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. **Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy.** *Neurology* 2012
8. Polepally AR, Pennell PB, Brundage RC, et al. **Model-based lamotrigine clearance changes during pregnancy: clinical implication.** *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1(2):99Y106. doi:10.1002/acn3.29.
9. Sabers A, Petrenaite V. **Seizure frequency in pregnant women treated with Lamotrigine monotherapy.** *Epilepsia* 2009;50(9):2163Y2166doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02166.x.

10. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, et al. **Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizures control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin.** *Epilepsia* 1994;35:122–130
11. C.L. Harden MD et al. **Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding.** *Neurology* 2009 142–49
12. C.L. Harden MD et al **Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence based review): Teratogenesis and perinatal outcomes** *Neurology* 2009 133–141
13. Tomson T, Palm R, Kallen K, et al. **Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation.** *Epilepsia* 2007;48:1111–1116
14. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, et al. **Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels.** *Ann Neurol* 2011;69(2):352Y359. doi:10.1002/ana.22229.
15. Elizabeth E. Gerard, MD; Kimford J. Meador, MD, FAAN **Managing Epilepsy in Women** *Continuum (Minneap Minn)* 2016;22(1):204–226.
16. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. **Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis.** *Drug Saf* 2004;27(3):197–202
17. Hiilesmaa VK, Bardy A, Teramo K. **Obstetric outcome in women with epilepsy.** *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(5):499–504
18. Minkoff H, Schaffer RM, Delke I, Grunebaum AN. **Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure.** *Obstet Gynecol* 1985;65(S3):22S–4S

19. Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, et al. **Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study.** BJOG 2008;115(1):98Y103. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01552.
20. Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. **The impact of seizures on pregnancy and delivery.** Seizure 2015;28:35Y38. doi:10.1016/j.seizure.2015.02.020.
21. Sabers A. **Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy.** Acta Neurol Scand 2012;126(1):e1-4;<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01627.x>.
22. Crawford P. **Best practice guidelines for the management of women with epilepsy.** Epilepsia 2005;46(Suppl. 9):117-24
23. Edey S, Moran N, Nashef L. **SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy.** Epilepsia 2014;55(7):e72Ye74. doi:10.1111/epi.12621.
24. Hirsch LJ, Gaspard N. **Status epilepticus.** Continuum (Minneapolis Minn) 2013;19(3 Epilepsy):767-94
25. Hart LA, Sibai BM. **Seizures in pregnancy: epilepsy, eclampsia, and stroke.** Semin Perinatol 2013;37(4):207-24
26. Tomson T, Battino D, Craig J, Hernandez-Diaz S, Holmes LB, Lindhout D, et al. **Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization.** Epilepsia 2010;51(5):909-15.
27. Vajda FJ, Graham J, Hitchcock AA, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. **Foetal malformations after exposure to antiepileptic drugs in utero assessed at birth and 12 months later: observations from the Australian pregnancy register.** Acta Neurol Scand 2011;124 (1):9-12

28. Tomson T, XueH, BattinoD. **Major congenital malformations in children of women with epilepsy.** *Seizure* 2015;28:40Y44. doi:10.1016/j.seizure.2015.02.019.
29. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. **Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects.** *JAMA* 2011;305(19):1996–2002
30. C. Sabourdy, **10 questions fréquentes à propos de la grossesse au cours d'une épilepsie.** *Pratique Neurologique – FMC* 2012;3:304–313
31. 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.
32. Campbell E, Devenney E, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. **Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero.** *Epilepsia* 2013;54(1):165–71
33. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, et al. **Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks fromdifferentdrugcombinations.** *Arch Neurol*2011;68(10):1275Y1281. doi:10.1001/archneurol.2011.133.
34. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. **Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study.** *Lancet Neurol* 2013;12(3):244Y252. doi:10.1016/S1474-4422(12)70323X.
35. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. **IQ at 6 years following in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study.** *Neurology* 2014;84(4):382Y390. doi:10.1212/WNL.0000000000001182.

36. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, et al. **In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age.** *Neurology* 2014; 82(3):213Y221. doi:10.1212/WNL.000000000000030.
37. Meador KJ. Cognitive effects of epilepsy and its treatments. In: Wyllie E, Gidal B, Goodkin H, et al, editors. **Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice.** 6th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2015:989Y994.
38. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. **Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism.** *JAMA* 2013;309(16):1696Y1703. doi:10.1001/jama.2013.2270
39. Czeizel AE, Doboş M, Vargha P. **Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital Birth Defects** *Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70:853–861
40. **MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study.** *Lancet* 1991;338(8760):131–7
41. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, et al. **Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels.** *Ann Neurol* 2011;69(2):352Y359. doi:10.1002/ana.22229.
42. Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, et al. **Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study.** *BJOG* 2008;115(1):98Y103. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01552.x.
43. Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, et al. **Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy.** *J Neurol* 2008;255(12):1926Y1931. doi:10.1007/s00415-008-0029-1

44. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. **Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years.** JAMA Pediatr 2014;168(8):729Y736. doi:10.1001/jamapediatrics2014
45. Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, et al. **Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study.** BMJ 2014;349:g5159. doi:10.1136/bmj.g5159.
46. Borthen I. **Obstetrical complications in women with epilepsy.** Seizure 2015;28:32Y34. doi:10.1016/j.seizure.2015. 02.018.
47. Hernández-Díaz S, Mittendorf R, Smith CR, et al. Association between topiramate and zonisamide use during pregnancy and low birth weight. Obstet Gynecol 2014; 123(1): 21Y28
48. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. **Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy.** Arch Neurol 2009;66(8):979Y984.
49. Walker SP, Permezel M, Berkovic SF. The management of epilepsy in pregnancy. BJOG 2009;116(6):758-67
50. Delgado-Escueta AV, Janz D. **Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy.** Neurology 1992;42:149-60
51. www.lecrat.fr
52. Reddy D. **Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives.** Expert Rev Clin Pharmacol 2010;3:183-92
53. S.Dupont. **Particularités de la prise en charge de la femme épileptique (contraception, grossesse).** Epilepsie mars 2011.

MYASTHENIE

ET GROSSESSE

CHAPITRE III : Myasthénie	104
I. Myasthénie chez la femme en âge de procréer : particularités.....	106
II. Effets de la grossesse sur la maladie	106
III. Effets de la maladie sur la grossesse	108
IV. Thymectomie chez la jeune femme avec désir de grossesse.....	108
V. Gestion des traitements pendant la grossesse et l'allaitement.....	109
3. Traitements symptomatiques	109
4. Traitements de fond.....	110
VI. Planification de la grossesse.....	116
VII. Poussée et crises myasthéniques pendant la grossesse et en post partum.....	116
VIII. Gestion du travail et de l'accouchement	120
IX. Période du post partum.....	123
X. Prise en charge du nouveau né.....	124
XI. Myasthénie à anti Musk.....	127
ANNEXE III	130

I-Myasthénie chez la femme en âge de procréer : particularités

La préparation pour une éventuelle grossesse doit débiter de manière bien précoce dans la prise en charge de la patiente. Le médecin neurologue doit aborder le sujet avec la patiente à chaque fois que possible lors des consultations de suivi. Il doit être au courant de tout désir ou projet de conception que la patiente entrevoit, et en tenir compte dans le choix thérapeutique notamment concernant les traitements immunosuppresseurs. L'obtention d'une stabilité clinique de la maladie peut paraître simple, mais certaines patientes mettent plusieurs mois ou plus pour l'atteindre.[1]

II- Effets de la grossesse sur la myasthénie

L'évolution de la myasthénie auto-immune (MAI) pendant la grossesse est imprévisible. Plauche et al. ont reporté que l'aggravation, la rémission et la stabilité clinique de la maladie se produisent respectivement chez 41%, 29% et 30% des patientes enceintes. [3] Globalement on considère que pendant la grossesse, un tiers des patientes vont rester stables, un tiers vont s'améliorer tandis que le tiers restant va présenter une aggravation de la maladie. [12] L'aggravation de la maladie a tendance à se produire au premier trimestre et pendant le premier mois du post-partum. [3, 4, 5] Une surveillance attentive de la patiente est donc nécessaire durant cette période. [1]

L'amélioration des symptômes de MAI se produit au cours du deuxième et du troisième trimestre, [12] à la suite de l'immunosuppression de l'immunité humorale qui se produit au cours de la grossesse. [3] Il a été démontré que l'alpha-fœtoprotéine inhibe la liaison des anticorps anti RACh (Récepteur d'Acétyl choline) à leur récepteur cible et serait responsable au moins partiellement de l'amélioration

des symptômes tardivement au cours de la grossesse [10]. Dans la série de Batocchi, les poussées du post partum ont été observées chez 30% de des patientes myasthéniques ayant été enceintes [4]. Il importe de signaler que les poussées myasthéniques et la mortalité liée à la maladie sont augmentées au cours de la première année après la diagnostic de MAI. Par conséquent, il est recommandé que les femmes myasthéniques en âge de procréer évitent les grossesses pendant au moins 1-2 ans après le diagnostic initial de la maladie.[4]

Les patientes myasthéniques thymectomisées ont une incidence plus faible d'exacerbation de la maladie au cours de la grossesse [6,7]. D'autre part, les données du Registre norvégien des naissances retrouvent que les nouveaux nés de mères myasthéniques thymectomisées avaient une incidence plus faible de Myasthénie Néonatale que ceux nés de mères non thymectomisées. [8] Par ailleurs, toute infection associée à la grossesse (pyélonéphrite, cystite, mastite et endométrite) risque de causer une aggravation de la maladie. Ces infections devraient donc être activement recherchées et rapidement traitées. Enfin, la grossesse n'aggrave pas l'évolution à long terme de la maladie. [3]

Dans son étude rétrospective auprès de 18 femmes myasthéniques ayant menée 36 grossesses, Ramirez a constaté, en accord avec de nombreux auteurs, que l'état clinique (classification d'Osserman) des patientes au début de la grossesse ne permettait pas de prédire l'apparition d'une aggravation ou d'une rémission de la MAI au cours de la grossesse. De même, l'évolution de la MAI durant une grossesse ne laissait pas présager de l'évolution de la maladie au cours des grossesses ultérieures et n'influçait pas le devenir à long terme des patientes [11, 3, 4, 5]. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas retrouvé de relation entre le statut immunologique et l'évolution de la MAI durant la grossesse. Cette constatation est confirmée par d'autres études dans la littérature. [11, 4]

III– Effets de la maladie sur la grossesse

La myasthénie n'a pas d'effets néfastes graves sur la grossesse. [10] Aucune augmentation des risques d'avortement spontané, de prééclampsie, de césarienne, de retard de croissance intra utérine (RCIU), ni de naissance prématurée ne sont observés chez les femmes enceintes myasthéniques. [13] Dans l'ensemble, 10 à 30% des nourrissons développent une Myasthénie néonatale (MNN) en raison du passage transplacentaire des anticorps anti-AChR de type (IgG) au cours du deuxième et troisième trimestre. [13] Le principal risque est donc celui de MNN chez le nouveau né. Nous en parlerons plus en détails ultérieurement.

Certains cas de prééclampsie ont été décrits chez les femmes atteintes de MAI. [19, 20] Cependant, aucune étude n'a prouvé une augmentation du risque de prééclampsie chez les femmes atteintes de MAI. La prééclampsie peut être problématique d'un point de vue pharmacologique car le sulfate de magnésium est contre-indiqué chez les patients myasthéniques; L'hypermagnésémie inhibe la libération d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire et peut aggraver la faiblesse musculaire. Des décès maternels ont été signalés chez des femmes myasthéniques qui ont reçu du sulfate de magnésium pour une éclampsie. [20]

IV– Gestion de la thymectomie chez la jeune femme en âge de procréer

Près de 15% des personnes atteintes de Myasthénie généralisée ont un thymome. [22] La thymectomie est un traitement standard pour les myasthénies généralisées à anti Rach, mais elle n'est pas préconisée pour la myasthénie oculaire isolée ni pour la myasthénie à anti Musk. [22] il existe une relation statistiquement significative entre la thymectomie préalable à la grossesse et l'évolution favorable de

la maladie au cours de la grossesse et du post-partum. [6,23,13] Les nouveaux nés de mères myasthéniques qui ont subi une thymectomie ont moins de risque de développer une MNN.[8]

Ainsi, la thymectomie pourrait être envisagée avant la conception ou après l'accouchement si la patiente atteinte de MAI envisage une grossesse ultérieure, mais pas pendant la grossesse actuelle. [24,25]

V- Gestion des traitements pendant la grossesse et l'allaitement

1. Traitements symptomatiques : Inhibiteurs de d'acétylcholine estérase

La Pyridostigmine (Food and Drug Administration (FDA) catégorie B) ne traverserait pas le placenta en quantités importantes, et on n'a pas signalé jusque là de malformations fœtales sous cette molécule. Cela plaide en faveur de l'utilisation sans risque de la pyridostigmine par des femmes myasthéniques pendant la grossesse, à des doses de 200-300mg/jour. [12]

Les nourrissons allaités de mères sous Pyridostigmine ingèrent moins de 0,1% de la dose maternelle. L'American Academy of Pediatrics considère que la pyridostigmine est compatible avec l'allaitement.

L'ajustement de la dose de Pyridostigmine est requis pendant la grossesse en raison de la clairance rénale accrue, de l'expansion du volume sanguin maternel, de la vidange gastrique retardée et des vomissements gravidiques. [26]

2. Traitements de fond

1. Corticostéroïdes

Une corticothérapie d'entretien à dose minimale efficace est habituellement poursuivie pendant la grossesse, les effets secondaires chez la mère et chez le fœtus sont minimes [27]. La prednisolone est à privilégier car elle est métabolisée par le placenta et seulement 10% de la dose passe dans la circulation fœtale à des doses maternelles inférieures à 20 mg.[28]L'exposition aux corticostéroïdes au premier trimestre a été démontrée dans certaines études rétrospectives comme augmentant les taux de fentes labio-palatines [29, 30] Cependant, cela n'a pas été étayé par des études de cas-témoins prospectives [31, 32]. L'utilisation de corticostéroïdes est associée à un risque accru de diabète gestationnel (GDM), d'hypertension artérielle, d'infections en particulier des infections urinaires et d'accouchements prématurés. [33] En raison du risque accru de diabète gestationnel, le dépistage avec un test de tolérance au glucose est recommandé à 28 semaines ou plus tôt s'il existe d'autres facteurs de risque.

Les mères recevant plus de 7,5 mg de prednisolone par jour (ou 15 mg en jours alternés) pendant plus de 2 semaines avant l'accouchement devraient recevoir des stéroïdes injectables pour couvrir le stress de l'accouchement. Le traitement prolongé est également associé à un risque d'insuffisance surrénalienne et un test de stimulation à l'ACTH devrait être envisagé. [1]

Les stéroïdes peuvent également être poursuivis pendant l'allaitement, et il est prouvé que l'insuffisance surrénalienne néonatale après exposition aux stéroïdes in utéro ou pendant l'allaitement ne se produit pas. [1]

2. Azathioprine

L'Azathioprine peut être prescrit pendant toute la grossesse et l'allaitement. [34,35] L'Azathioprine est un promédicament qui est métabolisé en 6-

mercaptopurine (6MP). 6MP est converti en intracellulaire en nucléotides actifs (nucléotides de thioguanine, TGN). Le foie foetal immature n'exprime pas la pyrophosphorylase inosinée, l'enzyme qui convertit l'Azathioprine en ses métabolites actifs et, par conséquent, est relativement protégée contre les effets cliniques du médicament. Des études chez les femmes recevant des thiopurines pour maladies rénales, colites inflammatoire et connectivites ne démontrent pas un risque accru de prématurité, de malformations congénitales ni de néoplasie infantile. [36] Si l'Azathioprine est démarrée pendant la grossesse, il est conseillé de vérifier l'activité de la thiopurine méthyltransférase pour permettre l'utilisation d'une dose appropriée. [1]

3. Mycophénolate Mofetil (MMF)

Récemment, le mycophénolate de mofetil (catégorie C de la FDA) a été reclassé par la FDA comme médicament de classe D, indiquant qu'il existe des signes de tératogénicité chez les fœtus humains. Il est associé à un risque de fausses couches et à des malformations structurelles des oreilles et de la mâchoire, à des fentes labio-palatines, des doigts courts, des ongles hypoplasiques et des cardiopathies congénitales. Cela plaide fortement contre l'utilisation de l'immunosuppresseur chez les femmes fertiles, et on recommande aux femmes de switcher du MMF au moins 3 mois avant la conception à un agent immunosuppresseur qui a un profil plus sûr pendant la grossesse, par exemple l'Azathioprine, la Ciclosporine ou le Tacrolimus. Il existe des situations où des alternatives ont été essayées sans succès ou avec des effets secondaires graves où le MMF est le seul traitement capable de réaliser la stabilité de la maladie. La femme doit être soigneusement conseillée sur les risques relatifs pour le fœtus s'il n'existe aucune alternative au MMF pendant sa grossesse.[1]

4. Methorexate

Le Méthotrexate, inhibiteur de l'acide folique, est absolument contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. S'il est utilisé avant la grossesse, une période de wash out d'au moins 3 mois est recommandée avant conception.

5. Inhibiteurs de la calcineurine

Cette classe de médicaments inhibe les voies de signalisation qui régulent l'activation des lymphocytes T. Ni la Ciclosporine, [37, 38] ni le Tacrolimus [39] ne sont tératogènes. Cependant, il existe un risque accru de diabète gestationnel et d'hypertension chez les femmes sous le Tacrolimus. [40] Par conséquent, le dépistage avec un test de tolérance au glucose est recommandé à 28 semaines ou plus tôt s'il existe d'autres facteurs de risque.

6. Rituximab

Dans les modèles animaux :

Le Rituximab traverse la barrière placentaire.

Aucun risque accru de fausses couches ni de tératogénicité n'a été mis en évidence.

Cependant, une déplétion constante des lymphocytes B a été observée chez les nouveaux nés exposés.

Chez l'Homme : sur une cohorte de 153 femmes exposées au Rituximab à divers termes de la grossesse, [41] et qui étaient sous Rituximab pour différentes pathologies (hémopathies malignes, sclérose en plaques, pathologies hématologiques auto-immunes) les résultats observés étaient les suivants :

19% de prématurité, un taux plus élevé que dans la population générale, mais qui serait comparable aux taux de prématurité rapporté chez les femmes atteintes de certaines pathologies chroniques. [42,43]

2,2% de malformations congénitales : un taux comparable à ce qui est observé dans la population générale.

Anomalies hématologiques (thrombopénie, lymphopénie B, anémie..) chez 11 nouveaux nés

Les nouveaux nés avec lymphopénie n'ont pas présenté d'infections.

Fausse couches survenues au premier trimestre : 21%, un taux un peu plus élevé que les 10 à 15% publiés pour la population générale. Cependant, l'incidence de fausses couches précoces dans la population de femmes atteintes de pathologies malignes ou auto-immunes reste inconnue.

Bien qu'il ne semble pas y avoir de modèle (prototype) de tératogénicité ou d'embryotoxicité associé au Rituximab, les résultats de cette cohorte, qui reste de taille réduite, ne permettent pas de conclure à une sécurité d'utilisation du Rituximab pendant la période préconceptionnelle.

La conclusion de ce travail a été la suivante : hormis les cas de maladie potentiellement mortelle survenant au cours d'une grossesse établie, il est fortement conseillé à toutes les femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant la période des 12 mois suivant la dernière cure de Rituximab. Par ailleurs, les praticiens sont encouragés à signaler aux autorités réglementaires les informations détaillées concernant toutes les grossesses soupçonnées ou connues s'être exposées au Rituximab. [41]

Le Rituximab est retrouvé dans le lait de singes à de faibles concentrations. Les données chez l'Homme sont insuffisantes, l'allaitement n'est pas conseillé chez les femmes sous Rituximab.

7. Les Immunoglobulines intraveineuses et échanges plasmatiques

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Les Ig IV (catégorie C de la FDA, 400 mg / kg / jour) sont administrées pour le traitement de la poussée myasthénique aiguë. Les IgIV sont utilisées pendant la grossesse pour le traitement du syndrome des anticorps anti phospholipides, du purpura auto-immun thrombocytopénique et d'autres maladies auto-immunes est elles sont considérées être sans danger. [42, 43]

Aucune donnée n'est disponible concernant la fertilité ou l'allaitement, mais les effets nocifs semblent peu probables. Les IgIV peuvent être utilisées pendant la grossesse, et l'allaitement est autorisé. [44]

Les effets indésirables communs des immunoglobulines intraveineuses sont liés à la vitesse de perfusion et comprennent les maux de tête, les frissons et la fièvre. L'hyperviscosité et la surcharge volumique peuvent être plus importantes pendant la grossesse. [45]

La plasmaphérèse a été menée **en toute sécurité** dans le traitement de la crise myasthénique pendant la grossesse. [4, 5,46] La plasmaphérèse est un traitement très efficace lorsque l'amélioration à court terme est primordiale. Son effet bénéfique peut découler de l'élimination des anticorps anti RACh ou de l'élimination des hormones thymiques, du complexe immun et d'autres constituants plasmatiques. Elle peut être administrée en toute sécurité pendant la grossesse si nécessaire. [4, 47] Les patientes sous plasmaphérèse doivent toutefois bénéficier d'une surveillance rapprochée car des complications peuvent survenir à type de réaction hypovolémique, d'une allergie, d'une arythmie cardiaque transitoire, de nausées et d'une vision trouble. Pendant les échanges, l'hypotension doit être soigneusement surveillée et corrigée. La plasmaphérèse peut par ailleurs entraîner

un accouchement prématuré en raison de la fuite des hormones essentielles à l'intégrité de la grossesse. [10, 48]

Tableau 1 : médicaments utilisés dans la myasthénie et leurs niveaux de sécurité pendant la grossesse et l'allaitement. [1]

	Effets secondaires	Sans danger pendant la grossesse	Compatible avec l'allaitement	Commentaires
Pyridostigmine	Non rapportés	Oui	Oui	Utiliser comme avant. une augmentation des prises pourrait être nécessaire
Prédnisolone	Données peu convaincantes pour un risque accru de fentes labio-palatines. Risque accru de diabète gestationnel, d'infections, d'hypertension artérielle.	Oui	Oui	Utiliser comme avant, à dose minimale efficace.
Azathioprine	Lymphopénie	Oui	Oui	Utiliser comme avant, surveiller la NFS et transaminases
Ciclosporine/ Tacrolimus	Risque accru de diabète gestationnel et d'HTA avec le Tacrolimus	Oui	Oui	Utiliser comme avant, dépister le diabète gestationnel, Surveillance des globules blancs et de la créatininémie.
Mycophénolate Mofetil	Tératogène, risque rapporté jusqu'à 25%	Non	Inconnu	Arrêter ou switcher à un autre immunosuppresseur autorisé pendant la grossesse. En cas de grossesse non planifiée : ne pas arrêter brutalement
Méthotrexate	Tératogène risque rapporté jusqu'à 15-20 %	Non	Non	Arrêter avant grossesse si possible avec wash out de 3 mois. En cas de grossesse non planifiée ne pas arrêter brutalement mais associer à l'acide folique 5mg/j
Ig IV	Non rapportés	Oui	oui	

VI- Planification de la grossesse :

L'exacerbation et la mortalité de la maladie sont augmentées au cours de la première année après le diagnostic; par conséquent, il est recommandé que les femmes en âge de procréer avec un diagnostic récent de myasthénie, d'éviter la grossesse pendant au moins 1-2 ans après le diagnostic initial de la maladie. [4]

Dans son étude rétrospective Ramirez et al. ont étudié le profil évolutif de la myasthénie auto-immune durant la grossesse, l'accouchement et la période post-natale chez 18 patientes qui ont débuté 36 grossesses, entre 1994 et 2003. Le délai entre les premières manifestations myasthéniques et l'initiation de la grossesse était la seule variable significativement associée à l'aggravation de la myasthénie auto-immune : 5,8 ans en cas de majoration des symptômes contre 9,5 ans en l'absence d'aggravation ($p = 0,03$). Les auteurs **recommandent aux patientes d'initier préférentiellement leur grossesse lorsque la maladie est stabilisée.** [11] Cette constatation a été également retrouvée de manière statistiquement significative dans la série croate de Djelmis et al. de 69 cas. [5]

VII- Poussée et crises myasthéniques pendant la grossesse et en post partum

La crise myasthénique peut se produire en raison d'une aggravation de la maladie, d'un effet insuffisant des médicaments anticholinestérasiques, ou déclenchée par un facteur intercurrent (stress, infection, etc..) (voir encadré). La gestion de la crise nécessite une surveillance minutieuse dans un cadre de soins intensifs. Après avoir stabilisé la patiente et sécurisé ses voies aériennes, stabilisé sa respiration son état hémodynamique. Un traitement spécifique devrait être entrepris. Avec les stéroïdes, **la plasmaphérèse** devrait être utilisée chez les femmes enceintes

en poussée ou en crise myasthénique. **Le protocole se compose de 5 à 6 échanges (3 à 4 l par échange pendant 1 à 2 semaines).** Il est sans danger pendant la grossesse et a même permis de sauver des patientes de crises fulminantes. Les patientes sous plasmaphérèse doivent toujours être soigneusement surveillées car des complications peuvent survenir, comme des réactions hypovolémiques ou des allergies. **Les Ig IV peuvent** également être prescrites chez les patientes en poussée ou en crise myasthénique pendant la grossesse. La dose habituelle est de **0.4g/kg/j administrée pendant 5 jours consécutifs.** Il est nécessaire de réaliser **un bilan infectieux au préalable**, surtout chez les patientes sous corticothérapie. [10 ,12]

EN PRATIQUE : planification et suivi de la grossesse

Avant conception :

1. Sensibilisation de toute femme myasthénique en âge de procréer sur les risques de la maladie liés à la grossesse et à la gestion du traitement etc.
2. La grossesse doit être planifiée, dans l'idéal.
3. La conception doit se faire dans une période de stabilité de la maladie, de ce fait, il est conseillé d'éviter la grossesse pendant au moins 2 ans après le diagnostic initial de la maladie.
4. Informer la patiente à propos des limites et de l'innocuité des différents traitements utilisés dans la MAI-(voir chapitre traitement)
5. Si la thymectomie est indiquée, il est préférable de la réaliser avant la grossesse.
6. Recommander clairement à la patiente de ne pas arrêter les traitements immunosuppresseurs autorisés pendant la grossesse ni la Pyridostigmine.
7. Pour les femmes planifiant une grossesse dans un futur proche : ne pas démarrer de traitement IS tératogène (Methotrexate- MMF) sinon informer correctement la patiente sur les risques et la nécessité d'une contraception efficace.

8. Bilan thyroïdien avec dosage des Ac anti thyroïdiens pour préparer la conception qui doit se faire en euthyroïdie (13% des patients myasthéniques ont d'autres maladies autoimmunes associées, principalement des thyroïdites auto-immunes).
9. En cas d'antécédents d'arthrogrypose fœtale chez une mère connue myasthénique, cette complication pourrait être évitée par des perfusions d'immunoglobulines ou des échanges plasmatiques avant et pendant la grossesse.

Une fois la grossesse déclarée :

Lorsqu'une patiente myasthénique tombe enceinte, la principale préoccupation du médecin neurologue est de veiller à lui éviter une poussée myasthénique. Ainsi ;

1. Éviter de démarrer une corticothérapie ou retirer un traitement immunosuppresseur car ceci pourrait provoquer une aggravation transitoire de la myasthénie.
2. Toutes les infections doivent être traitées rapidement. Notamment les infections du tractus urinaires qui sont plus fréquentes chez la femme enceinte et qui doivent être traitées par une antibiothérapie adaptée.
3. Certains auteurs recommandent un dépistage régulier des bactériuries asymptomatiques avec un traitement approprié de en cas de bactériurie. [12]
4. L'évaluation initiale de la maladie chez des femmes enceintes inclue :
 - a. Une évaluation de la force motrice de base : testing musculaire de base
 - b. Une évaluation de la fonction respiratoire
 - c. Un ECG (de rares cas avec une nécrose myocardique focale ont été enregistrés chez les patients atteints de MAI. [23])
 - d. Un Bilan thyroïdien à réaliser au début de la grossesse s'il n'a pas été demandé au cours de l'année avant la grossesse
5. Rassurer la patiente encore une fois concernant la sécurité de la prednisolone, de l'Azathioprine, de la Ciclosporine et de la Pyridostigmine pendant la grossesse et lui recommander de ne pas arrêter ces médicaments sans l'avis de son médecin traitant.
6. Fournir à la patiente une liste des médicaments contre-indiqués. Si un médicament particulier de la liste est nécessaire pour la femme, celle-ci devrait chercher conseil auprès de son médecin neurologue traitant .Dans de nombreux cas, en particulier chez les femmes avec contrôle stable de la maladie, certains médicaments peut être utilisés avec précaution ([http:// www.myasthenia. Org / whatismg / faqs.aspx](http://www.myasthenia.Org/whatismg/faq.aspx)).
7. La consultation pré-anesthésique devrait se faire précocement pendant la grossesse idéalement avant la fin du deuxième/ début du troisième trimestre.

8. Une échographie fœtale à 12 et 20 semaines d'aménorrhée devrait être réalisée.
8. Encourager la surveillance des mouvements actifs fœtaux en particulier après 24 semaines d'aménorrhée lorsque ceux-ci devraient être ressentis régulièrement.
9. Les patientes sous corticothérapie orale ou sous Tacrolimus : test de tolérance au glucose à 28 SA ou plus tôt en cas de présence de facteurs de risques.
10. Les femmes avec une myasthénie stable pendant la grossesse peuvent être rassurées que, avec la gestion actuelle de leur maladie, la plupart ne subiront pas de poussée et que la myasthénie ne risque pas d'affecter ni le moment ni la voie de l'accouchement
12. Surveillance clinique régulière et fréquente, surtout lorsque les symptômes myasthéniques ne sont pas complètement contrôlés par le traitement médical : un contrôle chaque 2 semaines pendant le 1^{er} et 2^{ème} trimestre puis un contrôle hebdomadaire pendant le 3^{ème} trimestre. [12].
13. En cas de poussée pendant la grossesse :
 - a. hospitalisation en unité de soins intensifs
 - b. surveillance rapprochée du score myasthénique et de la fonction respiratoire et hémodynamique
 - c. bilan infectieux et si nécessaire : bilan pré-échanges plasmatiques
 - d. traitement rapide par Ig IV (0.4g/kg/j pendant 5 jours) ou par échanges plasmatiques : 5 à 6 échanges sur une à 2 semaines en fonction de la disponibilité.
14. sur le plan obstétrical, évaluer si la hauteur utérine est adaptée à l'âge gestationnel, voir si les mouvements actifs fœtaux sont conservés. En cas de doute, réaliser une échographie fœtale afin de détecter les signes d'une akinésie fœtale, tels que la diminution des mouvements fœtaux, la diminution des mouvements respiratoires ou un hydramnios. [1, 12]
15. L'arthrogrypose chez le fœtus est une complication rare mais reconnue en cas de myasthénie maternelle. Si l'arthrogrypose est diagnostiquée dans une grossesse actuelle ou antérieure chez une femme non connue avoir une MAI, les investigations devraient inclure le dosage des anticorps myasthéniques et une recherche de symptômes cliniques de la myasthénie chez la mère car une prise en charge appropriée de la maladie conditionnera l'évolution ultérieure.
16. En cas d'antécédents d'arthrogrypose fœtale chez une mère connue myasthénique, cette complication pourrait être évitée par des perfusions d'immunoglobulines ou des échanges plasmatiques avant et pendant la grossesse. [21]

VIII–Gestion du travail et de l'accouchement

Accouchement programmé, à proximité d'une réanimation maternelle et néo-natale : l'accouchement doit se faire dans une structure sanitaire de troisième niveau comportant un service de réanimation maternelle et néo-natale. D'une part parce que le stress que constitue l'accouchement peut en lui seul déclencher chez la femme une crise myasthénique sévère du post partum, d'autre part en raison du risque de MNN chez le nouveau né et la nécessité d'une ventilation artificielle disponible sur place. La programmation de l'accouchement par déclenchement permet d'accroître la sécurité par la présence d'une équipe multidisciplinaire incluant obstétricien, anesthésiste réanimateur et néonatalogue. La contribution du neurologue devrait être accessible au besoin.

Voie et modalités de l'accouchement : les auteurs s'accordent à privilégier la poursuite de la grossesse jusqu'à son terme et le recours à la césarienne sur des indications obstétricales. [5; 14] En effet la chirurgie constitue un stress important pour la femme myasthénique. La voie basse est donc la modalité d'accouchement de référence. [10] La MAI n'affecte pas la première étape du travail, car l'utérus, qui est un muscle lisse, n'est pas affecté par la présence d'anticorps anti RACh. [10] En revanche, les muscles striés de la paroi abdominale sont sollicités dans les efforts de poussée au cours de la deuxième partie du travail et risquent d'être fatigables. Une assistance sous forme d'extraction au forceps ou par ventouse pourrait donc être nécessaire au deuxième stade du travail. [7; 2]

Douleur-analgésie, anesthésie : le soulagement de la douleur pendant le travail et l'accouchement n'est pas contre-indiqué. Le Protoxyde d'azote (Entonox (N₂O)) peut être utilisé de façon normale chez une patiente atteinte de MAI. La

péthidine et d'autres opioïdes devraient tous être évités, car ils peuvent occasionner une dépression respiratoire chez la mère ou le fœtus. [1]

L'analgésie péridurale est recommandée pendant le travail et l'accouchement. [5,7] Elle permet en effet la régulation de la ventilation maternelle, la réduction de la fatigabilité et un moindre recours aux antalgiques systémiques. Ce qui diminue le risque de décompensation myasthénique pendant le travail. [14] De même, la péridurale rend possible l'utilisation d'une **extraction instrumentale au cours de l'expulsion, parfois recommandée pour réduire la durée du travail.** [56]

Une grande attention doit être portée à la titration de l'analgésie péridurale pour un contrôle optimal du niveau supérieur anesthésique. En effet, une extension anesthésique au-delà du métamère T2 compromettrait l'intégrité de la fonction respiratoire. La surveillance doit porter sur la parole, la déglutition, le débit de pointe et la saturation artérielle en oxygène. L'attention doit redoubler s'il existe une atteinte respiratoire ou des voies aériennes. [14]

L'anesthésie générale et les narcotiques devraient généralement être évités en raison de leur capacité à potentialiser de manière synergique les effets des anticorps anti RACH. [2]

Certains auteurs postulent néanmoins que beaucoup de médicaments anesthésiques considérés comme « contre-indiqués » peuvent être utilisés en toute sécurité chez le sujet myasthénique avec une surveillance appropriée. Ceci dit, l'analgésie péridurale reste préférable à l'anesthésie générale dans la mesure du possible. **Le sulfate de magnésium pour le traitement de l'éclampsie devrait être évité.** Si une femme atteinte de MAI a une crise éclamptique, le sulfate de magnésium doit être administré avec une extrême prudence et en concertation avec l'anesthésiste et / ou le neurologue obstétricien, car l'intubation et la ventilation artificielle peuvent être nécessaires par la suite.[1]

Anesthésie générale : une myasthénie avec décompensation respiratoire, fait porter par certains l'indication d'une césarienne avec anesthésie générale et intubation. Celle-ci impose des précautions notamment en ce qui concerne l'utilisation et l'antagonisation des curares [13, 17, 18]. Il existe une grande variabilité interindividuelle de sensibilité vis-à-vis des curares non dépolarisants. [14]

Gestion du traitement au cours du travail : la patiente devrait continuer ses médicaments habituels (anticholinestérasiques, corticothérapie orale) pendant le travail et l'accouchement. Les femmes sous corticothérapie orale depuis plus de 15 jours ($> 7,5$ mg/jour ou >15 mg/jours 1j/2) devraient recevoir de **l'hydrocortisone parentérale pendant le travail (100 mg trois fois par jour en IV)** pour couvrir le stress du travail et de l'accouchement. [1]. Certains auteurs conseillent d'administrer les anticholinestérasiques par voie parentérale pendant le travail, en raison d'une absorption digestive imprévisible. Certains privilégient la Neostigmine [12] par rapport à la Pyridostigmine qui risque de causer des abcès aseptiques aux points d'injection. Tandis que d'autres préfèrent la Pyridostigmine injectable car la Neostigmine aurait des effets secondaires muscariniques et nicotiniques plus importants. [5]

Protocole de Neostigmine injectable pour couvrir la période du travail

§ Néostigmine : 1.5mg – 2mg IM ou 0.5mg IV/ 3–4h

(Néostigmine injectable 1.5mg IM = 0.5 mg IV = 60 mg de Pyridostigmine voie orale)

IX- Période du post partum

La surveillance pendant le post-partum doit être maintenue de manière étroite. En effet, les trois premières semaines du post-partum sont une période à haut risque de décompensation, pouvant atteindre 30 % selon certaines études. [3, 14] La décompensation peut être liée au stress que constitue l'accouchement, à une éventuelle césarienne, ou alors à une infection du péri-partum (mastite, endométrite, cystite...). Certains préconisent une surveillance rapprochée pendant 48 heures en réanimation. Il apparaît plus logique de conserver l'indication de la réanimation pour les patientes les plus graves (Stade III, IV) et/ou mal équilibrées. Un contrôle des facteurs aggravants doit être effectué: analgésie adéquate, indications larges de kinésithérapie respiratoire et prescription adaptée d'antibiotiques. [14] (voir encadré)

Dans la période du post-partum, les patientes sont généralement mieux équilibrées avec les mêmes doses d'anticholinestérasiques sous lesquelles elles étaient stables avant la grossesse. [12]

Allaitement : l'allaitement maternel ne doit pas être contre-indiqué chez les patientes myasthéniques si leur maladie est bien contrôlée et il n'y a pas eu de signes de myasthénie néonatale. Cependant, une mère dont la maladie est mal contrôlée ne devrait pas allaiter en raison du risque accru d'exacerbation de la maladie résultant de la fatigue et des efforts importants associés à l'allaitement Si la mère est traitée avec du Mycophénolate Mofetil ou du Méthotrexate, l'allaitement sera contre-indiqués. [2]

Certains auteurs conseillent d'éviter –par prudence- d'allaiter les nouveaux nés symptomatiques, en raison du passage des anticorps Anti RACh dans le lait maternel risque d'aggraver une myasthénie néo-natale [12]. Néanmoins, ce passage des Anticorps anti RACh serait négligeable.

X- Prise en charge du nouveau né

L'allaitement devrait être encouragé, et le bébé devrait recevoir toutes les vaccinations habituelles recommandées.

1. Myasthénie néo-natale (MNN)

ü Gravité variable :

L'incidence de la MNN varie entre 9% et 30% selon la littérature examinée ci-dessus. Les symptômes neuromusculaires apparaissent au cours des premiers jours de la vie, en général après un intervalle libre de quelques heures à quelques jours. (12h à 4 jours). La sévérité des symptômes est variable d'un nouveau né à l'autre. Ils incluent une hypotonie généralisée, une faiblesse du cri et de la succion, des difficultés lors de la tétée, un réflexe de Moro faible, un ptosis, des troubles de la déglutition et une détresse respiratoire. Ces symptômes récupèrent spontanément dans les 3-4 semaines après la naissance, une fois les anticorps IgG provenant de la mère seront dégradés. Cependant, le syndrome peut occasionnellement persister jusqu'à 4 mois après la naissance.[1, 12] Enfin, la MNN à anti Musk a été récemment décrite. Elle paraît être plus sévère mais beaucoup moins fréquente.

ü Caractère imprévisible :

Il est tout à fait impossible de prévoir la survenue ou la sévérité de la MNN. Il n'existe en effet aucune corrélation ni avec la durée d'évolution, ni avec la sévérité de la maladie, ni avec le titre des anticorps maternels. Même les femmes myasthéniques séro-négatives sont susceptibles de voir se développer chez leurs nouveaux nés un syndrome de MNN. En revanche, dans une étude comprenant 75 mères myasthéniques avec 135 naissances, Hoff et al. ont récemment démontré que le risque de développement du MNN était réduit de moitié si la mère était thymectomisée [30-12].

ü Surveillance attentive :

Tous les nouveaux nés de mères myasthéniques devraient être attentivement observés pendant au moins les 2 premiers jours [1], voire pendant toute la première semaine de vie [2]. Il faut guetter les signes de faiblesse musculaire et /ou d'une atteinte respiratoire ou bulbaire. En cas de myasthénie maternelle à anti MuSK, les manifestations néonatales peuvent être précoces et plus sévères, ces nouveau-nés méritent donc une observation plus rapprochée. [1]

ü Diagnostic clinique/traitement surtout symptomatique :

Le diagnostic de MNN se fait par un examen clinique de la mère et de l'enfant. Les études EMG requièrent de grandes compétences techniques et ne sont pas disponibles dans la majorité des centres. Le dosage des anticorps n'est pas nécessaire car le statut de la mère sera déjà connu et le statut sérologique du bébé dépendra de celui de la mère. Ainsi, s'il existe suffisamment de preuves cliniques pour une MNN, le traitement néonatal devrait être lancé même si la preuve de confirmation provenant de tests de laboratoire est encore en cours ou indisponible. Le traitement des cas avec atteinte modérée sera basé sur des mesures de réanimation telles qu'un sonde nasogastrique et une ventilation assistée associés la Pyridostigmine orale / par sonde nasogastrique ou la Néostigmine en intramusculaire / intraveineuse.

Les immunoglobulines intraveineuses et éventuellement l'ex-sanguino transfusion peuvent être nécessaires pour les nouveaux nés gravement atteints, mais cela est exceptionnel. [1, 2]

ü Arthrogrypose fœtale : complication rare, mais reconnue :

Il existe deux types de récepteurs à l'Acétylcholine, l'isotope adulte et l'isotope fœtal. Les anticorps anti RACH sont formés contre les deux isotopes.

Certains patients ont des taux plus élevés d'Ac dirigés contre les isotopes fœtaux. Ainsi, les nouveaux nés de mères présentant des taux élevés d'anticorps dirigés contre la sous unité fœtale γ du récepteur RACH peuvent développer une forme grave et souvent fatale d'arthrogrypose fœtale [16,17]. Il s'agit de contractures articulaires congénitales multiples non progressives se développant dans l'utérus du fait d'une mobilité fœtale réduite causés par les anticorps maternels anti RACH. Les cas les plus légers peuvent être viables mais garder des signes d'une myopathie persistante, récemment appelé « syndrome d'inactivation du RACH fœtale », [18] et qui est attribuée à l'inactivation du récepteur RACH fœtal pendant une période critique de développement fœtal.

Les mères avec des anticorps prédominants contre la sous-unité γ des RACH peuvent être elles-mêmes pauci symptomatiques ou asymptomatiques, et le diagnostic de myasthénie chez la mère n'est réalisé qu'à l'occasion de la découverte du syndrome fœtal. [2]

L'arthrogrypose, la mortinatalité et les avortements spontanés répétés induits par les Ac anti RACH peuvent être évités par des perfusions d'immunoglobulines ou des échanges plasmatiques avant et pendant la grossesse. Ce traitement devrait être administré chez des patientes myasthéniques ayant déjà présenté de telles complications de la grossesse. [21]

XI- Myasthénie à anti MusK (muscle spécifique Kinase)

Parmi les patients atteints de myasthénie généralisée séronégative, environ 40% ont des anticorps IgG contre la protéine MuSK. [49]

Les patients myasthéniques à anticorps anti-MuSK positifs ont souvent une atteinte importante des muscles à innervation bulbaire, des muscles du cou et de la ceinture scapulaire et une faiblesse respiratoire considérable. Les anticorps anti-MuSK sont plus fréquemment retrouvés chez les femmes que chez les hommes. [50]

Les anticorps anti-MuSK appartiennent à la classe 4 des IgG et traversent moins bien le placenta par rapport aux anticorps anti-RAch, qui sont de type IgG1 et IgG3. De ce fait la MNN à Ac anti Musk est beaucoup moins fréquente, mais un passage des Ac anti-MuSK du cordon ombilical vers nouveau-né est possible. En cas d'hydramnios ou de troubles de déglutition chez le nouveau-né, il faut traiter précocement par échanges plasmatiques [51]. Une patiente avec des anticorps anti-MuSK rapportée par Kansaki et al. avait une paralysie bulbaire importante, et présentait un risque d'une faible efficacité thérapeutique des échanges plasmatiques ou d'une aggravation de la maladie après l'accouchement [51]. Par conséquent, cette patiente a été traitée par Tacrolimus en post partum et elle n'a pas allaité.

En outre, les patientes atteintes de myasthénie à anti-MUSK ont souvent une paralysie bulbaire ce qui peut entraîner des troubles de la croissance fœtale en raison de la malnutrition maternelle. Ainsi, l'utilisation proactive des nutriments administrés par voie orale ou d'une alimentation par SNG est également jugée nécessaire. [2]

Traitement des poussées des myasthénies à anti MusK :

Concernant la grossesse et l'accouchement, les myasthénies à anti Musk partagent de nombreux points communs avec la myasthénie à anti RACH : le risque de poussée, la décision de procéder aux échanges plasmatiques et la prise en charge des MNN sont identiques dans les deux formes de la maladie. [52] Cependant, la prise en charge des myasthénies à anti-MuSK diffère en raison de la paralysie bulbaire qui est caractéristique de cette forme de la maladie. Ce groupe de mères et de nouveaux nés doit être soigneusement surveillé pour les déficiences nutritionnelles et le risque d'hydramnios. En cas d'indication, la plasmaphérèse doit être entreprise sans délai.[51]

Concernant le traitement en post partum, l'effet de la corticothérapie a tendance à être transitoire de durée plus courte chez les patientes atteintes de myasthénie à anti Musk, par rapport aux myasthénies à anti RACH. L'association de la prednisolone à un agent immunosuppresseur est donc nécessaire pour une certaine période de temps et en doses adéquates. [51]

Des études supplémentaires chez les patientes enceintes atteintes de myasthénie à anti MusK sont nécessaires. Étant donné que la myasthénie maternelle à anticorps anti-MuSK pourrait être associée à des manifestations néonatales précoces et plus sévères, les nouveaux nés de ces mères nécessitent une observation rapprochée. [51]

En pratique : Accouchement et post partum

1. Accouchement doit être programmé, dans l'idéal.
2. Il doit se faire dans une structure sanitaire de 3^{ème} niveau
3. En présence d'une équipe multidisciplinaire (anesthésiste réanimateur, pédiatre, gynéco-obstétricien et neurologue si besoin).
4. La voie basse est privilégiée, la césarienne devra être entreprise en cas d'indications obstétricales.
5. La femme doit continuer de prendre son traitement habituel pendant le travail (anticholinestérasiques, corticothérapie orale)
6. En cas de corticothérapie depuis plus de 15 jours à une dose >7.5 mg/j : prescrire l'hydrocortisone parentérale pendant le travail 100 mg trois fois par jour en IV
7. En cas d'éclampsie : éviter tant que possible le sulfate de magnésium, sauf nécessité absolue, auquel cas il faut être très attentif car la patiente pourra nécessiter une intubation
8. En cas de nécessité d'anesthésie générale : aviser l'anesthésiste sur la maladie de la patiente afin qu'il prenne les précautions nécessaires concernant les curares.
9. Analgésie péridurale et extractions instrumentales sont conseillées afin d'éviter la fatigue maternelle et raccourcir la durée du travail

Nouveau né :

1. Examiner le nouveau né à la recherche de signes de MNN : hypotonie, cri faible, succion faible, détresse respiratoire.
2. Garder sous surveillance pendant au moins 48h.
3. Aviser la maman de consulter en cas d'apparition de signes de MNN après ce délai.
4. En cas de myasthénie à anti Musk : surveillance plus attentive.
5. En cas de MNN : traitement symptomatique par anticholinestérasiques par sonde nasogastrique, IM ou IV. Ventilation artificielle si nécessaire. Dans les formes sévères : traitement par IgIV ou ex-sanguino transfusion si nécessaire.
6. Le bébé devra recevoir toutes les vaccinations recommandées, et bénéficier de l'allaitement maternel.
7. Allaitement contre-indiqué en cas de traitement de fond par Mycophénolate Mofetil ou Méthotrexate.

Post partum :

1. Surveillance rapprochée.
2. Traiter activement toute infection.
3. Analgésie adéquate, kinésithérapie respiratoire.
4. Encourager l'allaitement.
5. Continuer le traitement de fond habituel de la maladie, (tout en veillant à prescrire un traitement compatible avec l'allaitement)

ANNEXE III

Tableau 1 : médicaments susceptibles d'aggraver la myasthénie, à ne pas utiliser sans l'avis du médecin neurologue.

Antibiotiques	<p>Aminosides : Amikacine, Gentamicine, Kanamycine, Neomycine, Netilmicin, Streptomycine Tobramycine, Fluoroquinolones : Ciprofloxacin et Levofloxacin Macrolides : Azithromycine, Erythromycine, Telithromycin (Ketek®) : substance semi-synthétique, dérivée de l'erythromycine. Clindamycin and lincomycin, Colistin, colistinmethate, polymyxinB Cyclines : Rolitetracycline , Oxytetracycline, l'Ampicilline peut rarement aggraver la faiblesse musculaire dans la myasthénie</p>
Médicaments utilisés en cardiologie	<p>Quinidine et quinine ; Procainamide Beta bloquants Inhibiteurs calciques statines (quelques cas d'aggravation ont été rapportés)</p>
Anti épileptiques :	<p>Phénytoïne; barbituriques ; Triméthadione il ya eu récemment des cas rapportés de myasthénie séropositive après 3 mois de traitement par Gabapentine</p>
Antalgiques	<p>Morphine ; codéine ; hydromorphone ; opium alcaloïdes</p>
Médicaments utilisés en ophtalmologie	<p>Timolol ; betaxolol hydrochloride ; Echothiophate</p>
Médicaments utilisés en psychiatrie	<p>Phénothiazines : Chlorpromazine ; Lithium ; Amitriptyline ; Amphétamines ; Droperidol ; Haloperidol ; Imipramine ; Paraldehyde, et Trichloroethanol : altèrent la transmission neuromusculaire dans les modèles expérimentaux</p>
Anesthésiants	<p>Curares* dépolarisants et non dépolarisants Anesthésiques volatils Barbituriques IV Kétamine</p>
Autres	<p>Chloroquine, Magnésium, D-penicillamine, Toxine botulique, Dantrolène.</p>

* En cas de césarienne sous anesthésie générale, la succinylcholine est indiquée pour l'intubation

Il y a eu, pour certains médicaments, des cas rapportés de symptômes myasthéniques nouvellement développés après usage de ces médicaments, suggérant une possible altération de la transmission neuromusculaire : lactate de Sodium IV, vaccin anti tétanique, trihexyphenydyl (ARTANE®), Gabapentine, Riluzol (RILUTEK®), Acétate de Glatiramer (COPAXONE®) (1 seul cas rapporté).

BIBLIOGRAPHIE

1. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 538–43
2. Yuko Shimizu and Kazuo Kitagawa, Management of myasthenia gravis in pregnancy *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 7(2016) 199–204
3. Plauche WC. Myasthenia gravis in mothers and their newborns. *Clin Obstet Gynecol*. 1991; 34:82–99
4. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology*. 1999; 52: 447–52
5. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104:21–5
6. Eden RD, Gall SA. Myasthenia gravis and pregnancy: a reappraisal of thymectomy. *Obstet Gynecol*. 1983; 62: 328–33.
7. Berlit S, Tuschy B, Spaich S, Sutterlin M, Schaffelder R. Myasthenia gravis in pregnancy: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2012; 2012: 736024.
8. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimizing care. *Eur J Neurol*. 2007; 14:38–43
9. Hantai D, Richard P, Koenig J, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17: 539–51.
10. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur Obstet Gynecol*. 2005; 121: 129–38.
11. C. Ramirez, J. de Seze, O. Delrieu, T. Stojkovic, S. Delalande, F. Fourrier, D. Leys, L. Defebvre, A. Destée, P. Vermersch Myasthénie auto-immune et grossesse : évolution clinique, accouchement et post-partum, *Rev Neurol (Paris)* 2006 ; 162 : 3, 330–338
12. S.Ferrero, F.Esposito, M.Biamonti, G.Bentivoglio, N.Ragni Myasthenia gravis during pregnancy, *Expert Rev. Neurother*. 8(6) 979–988 (2008)

13. Da Silva FC, do Cima LC, de Sa Ram. Myasthenia gravis in pregnancy. In: Minagar A (ed). Neurological Disorders and Pregnancy. Elsevier, Burlington, MA, 2011; 55–8
14. Chabert L, Benhamou D. Myasthénie, grossesse et accouchement : à propos de 10 cas. Ann Fr Anesth Reanim (2004). 23: 459–464
15. Nix EH, Verrips A, Semmekrot BA, et al. A transient neonatal myasthenic syndrome with anti-musk antibodies. Neurology 2008;70:1215–16.
16. Vincent A, Newland C, Brueton L, et al. Arthrogryposis multiplex congenita with maternal autoantibodies specific for a fetal antigen. Lancet 1995;346:24–5.
17. Oskoui M, Jacobson L, Chung WK, et al. Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome and maternal myasthenia gravis. Neurology 2008;71:2010–12.
18. D’Amico A, Bertini E, Bianco F, et al. Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome and maternal myasthenia gravis: a case report. Neuromuscul Disord 2012;22:546–8
19. Duff GB. Preeclampsia and the patient with myasthenia gravis. Obstet Gynecol 1979;54:355–8.
20. Cohen BA, London RS, Goldstein PJ. Myasthenia gravis and pre-eclampsia. Obstet Gynecol 1976;48(Suppl. 1):35S–7S
21. Nils Erik Gilhus, Jan J Verschuuren, Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies Lancet Neurol 2015; 14: 1023–36]
22. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. Autoimmune Dis. 2011; 2011: 847393.
23. Burke ME. Myasthenia gravis and pregnancy. J Perinat Neonatal Nurs. 1993; 7:11–21
24. Chaudhry SA, Vignarajah B, Koren G. Myasthenia gravis during pregnancy. Can Fam Physician. 2012; 58: 1346–9.

25. Varner M. Myasthenia gravis and pregnancy. *Clin Obst Gynecol*. 2013; 56: 372–81
26. Stafford IP, Dildy GA. Myasthenia gravis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2005; 48:48–5
27. Briggs G, Freeman Y, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2008.
28. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46: 161–6
29. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385–92.
30. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:585.
31. Kallen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40:624–8.
32. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997;56:335–40.
33. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337:148–53
34. Ostensen M, Brucato A, Carp H, et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:657–64.
35. Sau A, Clarke S, Bass J, et al. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG* 2007;114:498–501.
36. Francella A, Dyan A, Bodian C, et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9–17

37. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051-5.
38. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. National transplantation Pregnancy Registry—outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;57:502-6.
39. Kainz A, Harabacz I, Cowlrack IS, et al. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000;70:1718-21.
40. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2004;103-14
41. Eliza F. Chakravarty, Elaine R. Murray, Ariella Kelman, Pamela Farmer Pregnancy outcomes after maternal exposure to Rituximab Blood doi:10.1182/blood-2010-07-295444 2011 117: 1499-1506
42. Ateka-Barrutia O, Nalson-Piercy C. Management of rheumatologic diseases in pregnancy. *Disclosures. Int J Clin Rheumatol.* 2012; 7: 541-8.
43. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al. Evaluation of fetus in a study of intravenous immunoglobulin as pre-ventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 1138-46.
44. Ostensen M, Brucato A, Carp H, et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50: 567-664
45. Ciafaloni E, Massey JM. Myasthenia gravis and pregnancy. *Neurologic disorders in pregnancy.* Washington JM (Ed). The Parthenon Publishing Group. London, UK. (2004) 120-132.
46. Levine SE, Keesey JC. Successful plasmapheresis for fulminant myasthenia gravis during pregnancy. *Arch Neurol* 1986;43:197-8.

47. Hurley TJ, Brunson AD, Archer RL, Lefler SF, Quirk Jr JG. Landry Guillain-Barre Strohl syndrome in pregnancy: report of three cases treated with plasmapheresis. *Obstet Gynecol* 1991;78:482-5.
48. Samuels P, Pfeifer SM. Autoimmune diseases in pregnancy. The obstetrician's view. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:307-22.
49. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2004; 24: 125-33.
50. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain.* 2003; 126: 2304-11.
51. Kanzaki A, Motomura M. A pregnant patient with anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis and her infant with transient neonatal myasthenia gravis. *Clin Neurol.* 2011; 51: 188-91.
52. Konishi T. Myasthenia gravis with anti-acetylcholine receptor antibody or anti-muscle specific kinase anti-body. *Brain Nerve.* 2011; 63: 695-704.
53. Vincent A, Newland C, Brueton L, et al. Arthrogryposis multiplex congenita with maternal autoantibodies specific for a fetal antigen. *Lancet* 1995;346:24-5.
54. Oskoui M, Jacobson L, Chung WK, et al. Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome and maternal myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:2010-12.
55. D'Amico A, Bertini E, Bianco F, et al. Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome and maternal myasthenia gravis: a case report. *Neuromuscul Disord* 2012;22:546-8.
56. BARAKA A. (1992). Anaesthesia and myasthenia gravis. *Can J Anaesth*, 39: 476-486

CEPHALEES

ET GROSSESSE

CHAPITRE IV : Céphalées	139
I- Introduction	142
II-Céphalées primaires : Migraine	143
A- Contraception chez la femme migraineuse.....	143
1- Quelle est l'influence de la contraception sur la maladie migraineuse ?.....	143
2- Risque d'AVC ischémique chez les femmes migraineuses qui utilisent une contraception hormonale	144
3- Interactions médicamenteuses entre traitements antimigraineux/et contraception hormonale	148
B- Impact de la grossesse sur la migraine	149
C- Influence de la migraine sur la grossesse	150
D- Traitements de la migraine chez la femme enceinte	151
1- Traitement de la crise	151
2- Traitement de fond	153
3- Migraine du post partum.....	155
E- Traitement de la migraine et allaitement.	155
III- Céphalées de novo survenant pendant la grossesse	158
A- Introduction	158
B- Rappel sur la physiologie de la grossesse.....	160
C- Imagerie.....	162
D- Etiologies	166
1) Troisième trimestre et post partum	166
1) Prééclampsie.....	166
2) Eclampsie	168
3) Thrombose veineuse cérébrale	171
4) Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible	173
5) Encéphalopathie postérieure réversible	178
6) Accident vasculaire ischémique	179

Neurologie et grossesse : guide pratique du Neurologue

7) Hémorragie méningée.....	183
8) Dissection d'une artère cervicale.....	183
9) Tumeurs intracrânienne.....	184
10) Céphalées du post partum.....	186
2) Premier et deuxième trimestres.....	190
1) Hypertension intracrânienne idiopathique.....	190
2) Autres.....	191
ANNEXE IV.....	194

I-INTRODUCTION

Devant des céphalées chez la femme enceinte, le clinicien est confronté à deux types de problèmes : un problème diagnostique, puisqu'il importe de ne pas ignorer des céphalées secondaires pouvant engager le pronostic vital, et un problème thérapeutique lié à la limitation des traitements autorisés.

Dans une étude rétrospective monocentrique menée sur 5 ans auprès de 140 femmes enceintes, d'âge moyen de 29 ans, référées en consultation du neurologue pour des céphalées aiguës toutes causes confondues ; 65% des patientes avaient des céphalées primaires (dont 91% des migraines), tandis que 35% avaient des céphalées secondaires dont la cause la plus fréquente (51%) était la pathologie hypertensive liée à la grossesse incluant prééclampsie/éclampsie (16.4%), encéphalopathie postérieure réversible PRES (4.3%), HELLP syndrome (1.4%), et syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) (0.7%). Les autres causes comportaient les thromboses veineuses cérébrales (1.4%), apoplexie pituitaires (3.6%). **L'absence d'histoire de céphalées avant la grossesse était significativement associée à des céphalées secondaires (36.7% vs 13.2%, p=0.0012, OR : 4.9).** [1]

Nous allons parler des céphalées primaires, notamment la migraine au cours de la grossesse. Ensuite nous allons aborder l'ensemble des étiologies des céphalées secondaires qui se présentent comme céphalées de novo survenant pendant la grossesse.

II- CEPHALEES PRIMAIRES : MIGRAINE

A. Contraception chez la femme migraineuse

1) Quelle est l'influence de la contraception hormonale sur la maladie migraineuse ?

La prise de contraception hormonale oestro-progestative (COP) peut aggraver, améliorer ou ne pas modifier une maladie migraineuse. [13] Par ailleurs, des crises migraineuses peuvent apparaître de novo sous COP. L'ensemble des études montre des résultats très variables qu'il est difficile de synthétiser. [14] Il en ressort cependant que l'apparition d'une migraine sous contraceptif survient le plus souvent dès les premiers cycles. Le risque d'apparition d'une céphalée sous COP serait accru en cas d'antécédents familiaux de migraine et augmenterait avec l'âge. La semaine d'arrêt de la pilule est une période propice à la survenue des migraines en raison de la chute brutale des taux plasmatiques d'œstrogène. L'étude qui a analysé le plus grand nombre de femmes est une étude norvégienne transversale (HEAD-HUNT study). [15] Les résultats montrent une association significative entre les migraines et l'utilisation de COP quel que soit son type. Les contraceptions progestatives ne sont pas associées, dans cette étude, au risque de migraine. Cependant, pour ce dernier point, la puissance de l'étude est trop faible pour pouvoir conclure. Très peu d'études de niveau de preuve élevé ont analysé l'impact d'une contraception progestative sur le risque de migraine. [16] Un essai randomisé récent comportant un petit nombre de femmes souffrant de migraine avec aura suggère que l'utilisation de désogestrel à la dose de 75 µg aurait un effet positif sur les symptômes de l'aura. [17]

2) Risque d'AVC ischémique chez les femmes migraineuses qui utilisent une contraception hormonale

La survenue d'un AVC ischémique chez la femme jeune est un événement rare (6 à 20 pour 100000 femmes-année chez les femmes de moins de 35 ans) mais suffisamment grave pour être pris en compte lors de la prescription d'une COP chez les femmes présentant des facteurs de risque artériels, tel que la migraine. Par ailleurs, l'incidence des AVC ischémiques augmente avec l'âge.

Contraception hormonale et risque d'AVC ischémique

De nombreuses études épidémiologiques ont évalué le risque d'AVC ischémique lié à l'utilisation d'une COP. Une méta-analyse [20] publiée en 2013 a montré à partir des études publiées après 1990 (permettant à la fois de tenir compte de la meilleure prescription des COP et des COP les plus récentes), que :

- § Le risque d'AVC ischémique lié à l'utilisation d'une COP quel que soit le type est de 1.8 (IC₉₅:1.2-2.8)
- § Le risque est plus important pour les COP de première génération, comparativement aux pilules de deuxième ou de 3^{ème} génération.
- § Les voies d'administration non orales (patch ou anneau) semblent conférer un niveau de risque similaire à celui des COP de 3^{ème} génération.
- § Les anciennes utilisatrices ont le même risque que les non utilisatrices
- § Le risque des COP à base d'œstradiol n'est pas évalué actuellement.
- § Aucune augmentation significative du risque d'AVC ischémique n'est retrouvée dans la littérature en lien avec l'utilisation d'une contraception microprogestative, quelle que soit la voie d'administration. [91] Il faut cependant préciser que très peu d'études ont été publiées dans ce domaine.

Migraine, contraception hormonale et risque d'AVC ischémique

Les migraines augmentent le risque d'AVC ischémique :

Dans une méta-analyse ayant regroupé les résultats de 9 études, Schürks et al ont avancé les données suivantes [88]:

§ Pour tout type de migraine, le risque d'AVCI : 1.73 (1.31-2.29)

§ Migraine avec aura : le risque relatif (RR) est de 2.16 (1.53-3.03)

§ Migraine sans aura : RR = 1.23 (0.9-1.69)

Chez la femme migraineuse utilisant une COP, le risque d'AVC ischémique est encore plus important. Une méta-analyse ayant poolé les résultats de 3 études cas-témoins a conclu quechez **la femme migraineuse avec aura utilisant une COP : le RR est évalué à 8.72** (IC₉₅ : [5.05-15.05]). [89]

Par ailleurs, il faut toujours tenir compte des facteurs de risque vasculaires associés pour prescrire une contraception la moins à risque vasculaire artériel chez les patientes souffrant de migraine. Une étude ayant analysé l'impact de la coexistence de plusieurs facteurs de risque montre bien leurs interactions hautement significatives sur le risque d'AVC ischémique. [90] En effet, le risque ischémique cérébral chez une patiente ayant comme seul facteur de risque un tabagisme actif est de l'ordre de 2. Ce risque augmente à 6 environ si la patiente utilise une COP, et à 34.4 (IC₉₅ : 3.27-361) lorsque la patiente est migraineuse. En pratique, **les femmes les plus à risque sont celles souffrant de migraine avec aura, fumeuses, âgées (dans leur période de vie reproductive) et utilisant une COP.**

Contraception et migraine : En pratique

- 1- Avant la prescription d'une contraception hormonale, l'existence d'une migraine et son type doivent faire partie de l'interrogatoire systématique.
- 2- Il faut distinguer les migraines classiques, avec ou sans aura, des migraines cataméniales : entité particulière qui se manifeste sous la forme de crises le plus souvent sans aura, en général plus longues, plus sévères, plus récurrentes et le plus souvent plus résistantes aux traitements habituels que les crises survenant aux autres périodes du cycle.
- 3- Il est indispensable d'identifier et d'évaluer les autres facteurs de risque vasculaires : hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie, diabète, surpoids, âge supérieur à 35 ans, antécédent familial.

Au terme de cet interrogatoire, on va distinguer 4 cas de figure :

- 1- Migraine sans aura, sans facteurs de risque associés : une COP est autorisée avec une surveillance clinique rapprochée. En cas d'utilisation de pilule, les signes d'appel qui nécessitent un bilan ou l'arrêt de la COP sont les suivants :
 - L'augmentation de la fréquence des crises migraineuses,
 - L'augmentation de l'intensité des crises
 - L'apparition d'une aura.Ces symptômes imposent la modification de la contraception vers une contraception mécanique ou progestative seule.
- 2- Migraine sans aura, présence d'autres facteurs de risque vasculaire :

Il faut si possible les corriger (arrêt du tabac par exemple). S'il est impossible de corriger les facteurs de risque, les COP sont contre-indiqués. Les contraceptions progestatives peuvent être discutées mais aucune étude n'a été menée dans ce contexte avec ce type de contraception. L'avis d'un staff pluridisciplinaire peut être utile. Les contraceptions mécaniques sont toujours autorisées.
- 3- Migraine avec aura : les COP sont contre-indiqués d'après l'OMS. Les contraceptifs progestatifs purs sont possibles sous surveillance clinique étroite.
- 4- Si la migraine est uniquement cataméniale : la prescription d'une COP en continu peut très nettement améliorer la symptomatologie. Il faut se méfier alors du risque de « spotting ». Un arrêt tous les 3 mois semble être une solution raisonnable. Par ailleurs, l'utilisation d'une COP plus faiblement dosée en Ethinyl Œstradiol ou à base d'œstradiol naturel, dont la fenêtre d'interruption est plus courte, pourrait constituer une alternative intéressante, de même que les contraceptions progestatives pures, probablement en raison de l'aménorrhée souvent induite par ce type de thérapeutique contraceptive. [19]

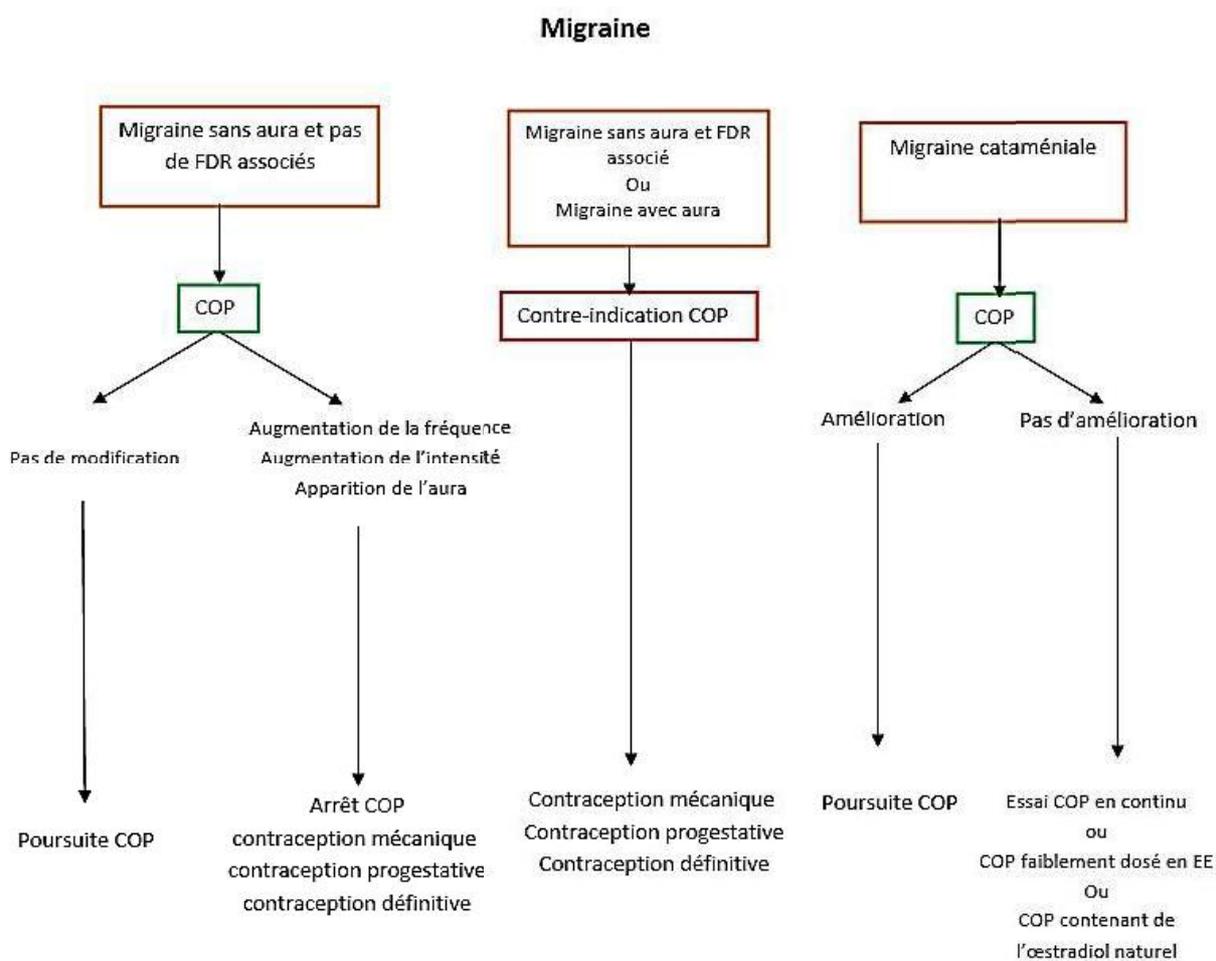


Figure 1 : contraception et migraine : conduite à tenir pratique [19]

3. Interactions médicamenteuses entre traitements antimigraineux/ et contraception hormonale

- Il n'existe pas d'interférence entre thérapeutiques non hormonales de la crise migraineuse et contraceptifs hormonaux, que ce soit l'utilisation des AINS ou des triptans.
- L'utilisation des triptans chez une patiente bénéficiant d'une contraception oestroprogestative n'augmenterait par le risque d'infarctus cérébral.
- Attention particulière aux médicaments anti-épileptiques utilisés dans le traitement de fond de la migraine :
 - Topiramate est un inducteur enzymatique du cytochrome P450, il existe une possibilité d'interaction avec les contraceptifs hormonaux hors DIU (contraceptifs oraux, patchs transdermiques, anneau vaginal, implant) qui réduirait leur efficacité : cet effet est classiquement reconnu à partir d'une dose de 200mg/j
 - des interactions ont récemment rapportées pour des doses inférieures à 200mg/j : il faut en informer la patiente. [83, 92]

B. Impact de la grossesse sur la migraine

L'évolution de la migraine au cours de la grossesse dépend de la forme clinique initiale. En effet, la migraine sans aura est connue s'améliorer au cours de la grossesse, parfois dès le premier trimestre, souvent au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre. Dans une étude rétrospective auprès de 1300 femmes présentant une migraine sans aura, 49.9% ont apporté une amélioration significative pendant la grossesse, avec 17.4% de rémission complète.[2] D'autres études prospectives et rétrospectives corroborent ce résultat avec une amélioration de la migraine dès le premier trimestre chez 46.8%, au 2^{ème} trimestre chez 83% et au troisième trimestre chez 87.2% des patientes. [3]

Contrairement à la migraine sans aura qui s'améliore au cours de la grossesse, la migraine avec aura tend à persister et peut même s'aggraver au cours de la grossesse [11] voir tableau 1. D'autre part, plusieurs auteurs ont signalé que la MA présente une tendance plus élevée à l'installation (première crise) pendant la grossesse par rapport à la Migraine sans aura. [8, 9,10,11] Ainsi, Une patiente migraineuse sans aura peut présenter sa première crise de migraine avec aura pendant la grossesse, ou encore, une patiente non connue migraineuse, aura tendance à présenter sa première crise de migraine avec aura pendant la grossesse.

L'effet bénéfique de la grossesse semble plus important si la migraine a débuté à la puberté ou en cas de migraine cataméniale. La forte imprégnation oestrogénique contemporaine de la grossesse est le mécanisme habituellement retenu pour expliquer l'amélioration de la migraine. En revanche, l'aggravation ou l'apparition d'une migraine de novo au cours de la grossesse restent inexplicables. [19]

Tableau 1 : évolution de la migraine avec ou sans aura durant la première grossesse chez des patientes déjà connues migraineuses. [11]

	Migraine avec aura (n=39)		Migraine sans aura (n=99)		OR	95%IC
	N	%	N	%		
Aggravation	3	7.7	1	1.0	8.2	0.6-432.90
Pas de modification	19	48.7	22	22.2	3.3	1.4-7.9
Amélioration/rémission	17	43.6	76	76.8	0.2	0.1-0.5

OR : Odds Ratio IC : intervalle de confiance

Le plus grand nombre de crises de migraine survient généralement au cours du premier trimestre, période pendant laquelle les médicaments à potentiel abortif et tératogène constituent le plus grand risque pour le fœtus. Ceci impose de bien connaître le risque lié à chaque type de traitement.

C. Influence de la migraine sur la grossesse

La migraine n'est pas un facteur de risque d'anomalies chez l'enfant. En revanche, la migraine augmente le risque d'hypertension gravidique [OR : 2.85 (IC_{95%}:1.4-5.8)]

Il existe une association entre « migraine active » durant le péri-partum et les pathologies vasculaires durant la grossesse (AVC, infarctus du myocarde, thromboses veineuses, pré-éclampsie) sans qu'un lien causal direct n'ait été démontré entre migraine et événements vasculaires. [92]

D. Traitements de la migraine chez la femme enceinte

1. Traitement de la crise :

Le Paracétamol est sans danger pour la femme enceinte quelque soit le terme de la grossesse.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : sont assez largement prescrits aux Etats Unis, mais restent fortement déconseillés par le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) en France, même en prise ponctuelle. En effet, bien que le risque de défaut de fermeture du canal artériel ne soit considérable qu'à partir de 24 SA (à partir de ce terme, tous les AINS sont formellement contre-indiqués), une légère augmentation des fausses couches (multiplication par 2) est attribuée à l'exposition aux AINS en début de grossesse. Cependant, faute de précision sur un certain nombre de facteurs de risque et de modalités exactes d'exposition, ces résultats restent à confirmer.

Sur la lettre de pharmacovigilance de l'Afssaps de Février 2009, **les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués chez la femme enceinte à partir du début du 6^{ème} mois de la grossesse** (c'est-à-dire à partir de **24 semaines d'aménorrhée**), y compris par voie cutanée. [4] en effet, Tous les AINS peuvent provoquer une toxicité fœtale et/ou néonatale **cardiaque et/ou rénale**, parfois irréversible, voire fatale, en particulier à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) :

- Constriction partielle ou totale du canal artériel avec les conséquences cardiaques et vasculaires qui en découlent (insuffisance cardiaque, atteintes de l'arbre vasculaire pulmonaire...)
- atteinte de la fonction rénale (oligo- ou anamnios, oligurie ou anurie, lésions histologiques rénales...).
- cette toxicité est majorée par une durée de prise longue.

- Des accidents aigus (insuffisance cardiaque voire mort fœtale in utero) peuvent survenir avec des prises très brèves à l'approche du terme par constriction du canal artériel.
- **Plus le terme avance, plus le risque d'accident aigu est élevé.**
- L'appareil cardio-pulmonaire et la fonction rénale du fœtus sont en place dès l'organogenèse (2 premiers mois de grossesse). Leur maturation fait l'objet d'un continuum tout au long de la grossesse. L'exposition aux AINS avant 24 SA en particulier en prises chroniques doit donc être très prudente.
- Les atteintes décrites sont consécutives à une inhibition de synthèse des prostaglandines fœtales et néonatales. Ce mécanisme d'action est commun à tous les AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de COX2. [4,18]

Les triptans : les données sur la sécurité des triptans pendant la grossesse restent encore insuffisantes. Aucune association avec des malformations congénitales n'a été détectée jusqu'à présent, mais une étude a révélé une association significative entre l'exposition au Sumatriptan pendant la grossesse et la prématurité (OR=6.3; 95% CI: 1.2-32.0). [5]

Concernant le risque tératogène, les données sur le Sumatriptan semblent être rassurantes. Une grande cohorte norvégienne auprès de 69900 femmes enceintes ayant été exposées à un triptan (Sumatriptan (47%), le Rizatriptan (24%), le Zolmitriptan (17%), Eletriptan (12.6%), le Naratriptan (2.3%), et l'Almotriptan (2.1%)) pendant le premier trimestre de grossesse n'a pas retrouvé d'augmentation significative du risque global de malformations congénitales majeures (OR :1 IC :0.7-1.2). En revanche, l'exposition à un triptan pendant le 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre est associée à une légère augmentation du risque d'atonie utérine (OR: 1.4; 95% CI 1.1-1.8) et d'hémorragie de la délivrance (OR: 1.3; 95% CI 1.1-1.5). A noter une prise concomitante d'autres médicaments (paracétamol, AINS, bêtabloquants) chez

une proportion significative ($p < 0.001$) des patientes sous triptans, comparativement au groupe contrôle. D'autre part cette étude a concerné 6 molécules de triptans toutes confondues, et ne peut exclure qu'une différence dans le risque lié à chaque molécule et le développement de malformations congénitales puisse exister. [6]

Dans une étude observationnelle multicentrique ayant recensé sur 16 ans, 680 femmes exposées au Sumatriptan, Naratriptan, ou l'association Sumatriptan/Naproxen pendant la grossesse, Euphros SA et collaborateurs **n'ont pas retrouvé d'augmentation significative du risque relatif de MCM lié à l'exposition au Sumatriptan pendant le premier trimestre.** (Risque de MCM sous Sumatriptan = 4.2% (20/478 [IC_{95%} :2.6%-6.5%]). Le nombre de femmes exposées au Naratriptan et à l'association Sumatriptan/Naproxen était trop faible pour pouvoir émettre des conclusions. [7]

Si un traitement antiémétique est nécessaire, **on préférera la Doxylamine** (Donormyl®) ou **le Métopropramide** (Priméran®). Si ces options se montrent peu efficaces ou mal tolérées, **l'Ondansétron** (Zophren®) **pourra être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.**

2. Traitements de fond :

Etant donnée l'amélioration des symptômes de la migraine pendant la grossesse chez 50 à 80% des femmes. Le traitement de fond n'est pas toujours nécessaire. Il est même recommandé de l'arrêter avant conception et attendre l'évolution qui sera souvent favorable pendant la grossesse.

La plupart des traitements de fond de la migraine sont fortement déconseillés par la FDA : catégorie C voire D.

Recommandations de la société Française d'Etude de la Migraine et des Céphalées (SFEMC) :

1. En première intention : Métoprolol ou Propranolol
2. En deuxième intention : Amitriptyline. **Le traitement de fond doit être arrêté avant l'accouchement, idéalement le dernier mois.**

Recommandations de l'European Federation of Neurological Societies (EFNS) : Il n'y a pas d'étude clinique spécifique évaluant les traitements de la migraine pendant la grossesse mais la plupart sont contre-indiqués. Comme traitement de fond : le Métoprolol et le magnésium sont les seuls recommandés.

TABLEAU 2 : Recommandations des sociétés savantes concernant le traitement de la migraine pendant la grossesse

	FDA	SFEMC	EFNS
TRAITEMENT DE LA CRISE	Paracétamol: Catégorie A Codéine, Tramadol: catégorie C	1) Paracétamol 2) AINS jusqu'à 24 SA (fin du 2 ^{ème} trimestre)	Sumatriptan peut être pris pendant 1 ^{er} T si Risque de crises sévères > risque potentiel du Triptan AINS: 2 ^{ème} Trimestre
TRAITEMENT DE FOND	tous les traitements prophylactiques sont fortement déconseillés (catégorie C voire D)	1) Métoprolol ou Propranolol 2) Amitriptyline Le traitement de fond doit être arrêté 1 MOIS avant l'accouchement.	Métoprolol et Magnésium sont les seuls recommandés.

FDA : Food and Drug Administration ; SFEM : Société Française d'Etude de la Migraine et des Céphalées ; EFNS : European Federation of Neurological Societies

3. Migraine du post partum

Les céphalées sont très fréquentes dans le post-partum (30 à 40 % des femmes souffrent de céphalées lors de la première semaine du post-partum). L'enjeu diagnostique est d'écarter toute cause de céphalée secondaire (thrombose veineuse cérébrale, éclampsie, SVCR, hypotension intracrânienne..) . Une fois le diagnostic de céphalées primaires retenu, on observe souvent une intrication de céphalées de tension, parfois liées à la dépression du post-partum, et de crises de migraine. La migraine du post-partum est plus fréquente en cas d'antécédents de migraine menstruelle. La chute rapide des taux d'œstrogènes après l'accouchement peut expliquer les crises migraineuses du post-partum. La maladie migraineuse peut aussi débiter durant le post-partum. [12]

La migraine du post-partum n'a pas de traitement spécifique, mais il existe souvent un état dépressif associé et l'amitriptyline constitue une bonne indication à condition qu'il n'y ait pas d'allaitement. [12]

E. Traitement de la migraine et allaitement

Il faut noter que l'allaitement prévient la réapparition des crises.

Il n'existe pas de recommandations fondées sur des données probantes pour le traitement de la migraine pendant l'allaitement. Les données actuelles et les recommandations sont limitées par le manque d'études cliniques réalisées chez les femmes qui allaitent et les très petits nombres rapportés dans des case reports ou de petites études publiées. Cependant, malgré ces limites, il existe de nombreuses options de traitement pour la migraine qui sont compatibles avec l'allaitement maternel. Ainsi, si la femme choisit d'allaiter :

- **Comme traitements de la crise**, on autorisera le Paracétamol, les AINS ou l'Aspirine. Pour les triptans : préférer le Sumatriptan

La Codéine doit être évitée en raison d'événements indésirables graves rapportés chez des nouveaux nés de mères sous codéine. (Annexe)

- **Concernant les traitements de fond** : seuls les bêtabloquants et les tricycliques sont autorisés. Pour les bêtabloquants, le Propranolol présente un profil de sécurité meilleur par rapport au Métoprolol et donc doit être préféré à ce dernier. (Annexe IV)

Des ressources excellentes sont disponibles pour aider les cliniciens à prendre des décisions de traitement dans le patient allaitant en cas de migraine. Les références suggérées sont les suivantes:

1. **Medications and Mothers' Milk** by Thomas Hale, PhD (14th edition, 2010).
2. **AAP policy statement: The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk**. La mise à jour du guide de l'allaitement est mise en vente sur le site : <https://shop.aap.org/New-Mothers-Guide-to-Breastfeeding-Paperback/>
3. **LactMed**, base de données mise en place par le NIH (national institute of health) <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin>
4. **Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk** by Gerald Briggs et al (9th edition).
5. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes : www.lecrat.fr

EN PRATIQUE :

Avant grossesse :

- Planifier + + +
- VPA: Contre-indiqué chez la femme en âge de procréer.
- Informer/Rassurer
- Arrêter le traitement prophylactique avant conception
- Autoriser Paracétamol

Pendant la grossesse :

- Découverte d'une grossesse sous traitement de fond:
VPA, Topiramate: arrêt, surveillance échographique rapprochée.
Autres molécules: arrêt (sauf Béta-bloquants et Tricycliques qu'on peut garder)
Rassurer, pas de surveillance nécessaire.
- Traitement de crise:
 1. Paracétamol
 2. Sumatriptan au 1^{er} trimestre
 3. AINS au 2^{ème} Trimestre

Post partum si allaitement

L'allaitement prévient la réapparition des crises

- Traitement de la crise
 - Paracétamol, AINS ou Aspirine
 - Éviter la codéine (Annexe IV)
 - Triptans: préférer le Sumatriptan
- Traitement de fond:
 - béta-bloquants, tricycliques

III- Céphalées de novo survenant pendant la grossesse

A. Introduction

On définit les céphalées de novo pendant la grossesse comme étant des **céphalées aiguës survenant pour la première fois ou ayant changé de caractère pendant la grossesse.**

Bien que la littérature concernant ce genre de céphalées soit assez pauvre, une estimation prudente a été faite et estime que 5% des grossesses sont affectées par des céphalées de novo.

Les auteurs estiment généralement qu'une céphalée survenant de novo pendant la grossesse est une condition médicale suffisante pour justifier le renvoi à un neurologue.

Une étude rétrospective de 140 femmes enceintes ayant été adressées pour une consultation neurologique à partir des services des urgences ou des unités obstétricales / prénatales pour céphalée aiguë ont révélé que 21% ont des céphalées nouvellement installée tandis **66% étaient déjà connues céphalalgiques mais consultaient pour des céphalées ayant changé de caractère.** [1] Ceci souligne l'importance d'un **interrogatoire minutieux** auprès de toute femme enceinte qui consulte pour des céphalées aiguës, l'enjeu étant de ne pas porter à tort un diagnostic facile de céphalées primaires.

Dans la même étude, les 13% restantes ont également consulté pour céphalées aiguës mais chez ces femmes, les céphalées n'étaient pas différentes de celles précédemment expérimentés. La grande majorité des femmes (91,4%) étaient au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse et les céphalées de nouveau caractère étaient différentes des céphalées habituelles principalement en termes de

durée plus longue (44,5%), de **symptômes associés** (dont l'aura mais de type non précisé (40,0 %), et une **intensité plus importante** (30,0%).

Toujours dans cette même étude, les antécédants de céphalées avant la grossesse étaient plus fréquents chez les patientes atteintes de céphalées primaires (86,8% contre 63,3%, $p=0,0012$). **La phonophobie était significativement plus fréquente en cas de céphalées primaires** (59,3% contre 34,7%, $p=0,005$) mais les taux de nausées, de vomissements et de photophobie étaient similaires.

Concernant les céphalées secondaires, elles étaient significativement associées à :

- Une pression artérielle élevée ($p < 0,0001$).
- Une ou des crise(s) épileptique(s) ($p= 0,002$)
- Une fièvre ($p = 0.014$).
- Un examen neurologique anormal pouvant être attribuable à la cause des céphalées. ($p= 0.014$)

Ces résultats peuvent avoir une valeur d'orientation, mais ne doivent en aucun cas dispenser des explorations radiologiques et biologiques nécessaires devant toute céphalée aigue chez une femme enceinte.

B. Rappel sur la physiologie de la grossesse

La fréquence cardiaque maternelle augmente au début de la grossesse, atteignant un pic puis un plateau au troisième trimestre, et le débit cardiaque augmente de 30% à 50%. [22]

Les résistances vasculaires systémiques diminuent pendant la grossesse, atteignant une valeur minimale à environ 20 SA, suivie d'une augmentation progressive jusqu'au terme.

La pression artérielle systolique reste stable pendant la grossesse, tandis que la pression diastolique diminue à une valeur minimale à 28 semaines, avant de remonter jusqu'au terme.

Pendant la grossesse, le flux sanguin vers l'utérus et le placenta constitue jusqu'à 25% du débit cardiaque. Immédiatement après l'accouchement, il y a une augmentation supplémentaire de 60% du débit cardiaque en raison de l'utérus bien contracté, du soulagement de la pression sur la veine cave inférieure et du transfert de liquide extravasculaire dans l'espace intra vasculaire.

Pendant la grossesse, la glande pituitaire augmente de taille de 3 fois et peut prendre jusqu'à 6 mois après l'accouchement pour revenir à sa taille normale. La sécrétion de prolactine augmente à mesure que la grossesse progresse et que les macroprolactinomes peuvent se développer. Le taux d'hormone stimulant la thyroïde (TSH) chute au premier trimestre, en revenant lentement à la normale vers le terme, mais les taux de thyroxine libre (T4) et de tri iodo-thyronine (T3) restent inchangés, de même que la taille de la glande thyroïde.

Alors que le volume plasmatique augmente de 30% à 50%, le volume de globules rouges augmente de 18% à 25%, ce qui entraîne **une anémie** de dilution. L'anémie est encore exacerbée par le transfert de fer de la mère au fœtus, ce qui entraîne une baisse de l'hémoglobine de la mère à mesure que la grossesse avance.

Le nombre de plaquettes peut être plus faible pendant la grossesse en raison de l'agrégation, bien que sa valeur demeure dans la marge de référence.

La grossesse se caractérise par un **état prothrombotique** avec une augmentation de 4 fois du risque thromboembolique veineux. Les facteurs Procoagulant (facteurs VII, VIII, IX, X et XII) et le fibrinogène augmentent significativement, alors que l'activité protéine-S diminue et la résistance protéine C activée augmente. Il y a également une diminution de la fibrinolyse, médiée par une augmentation des inhibiteurs de l'activateur plasminogène.

En termes de nociception, les 18 derniers jours de grossesse sont caractérisés par une augmentation du seuil de la douleur, appelée analgésie de grossesse ou antinociception gestationnelle [23]. Il s'agit sans doute d'une augmentation du seuil de douleur en prévision de la parturition ou du travail, et qui persiste pendant les premières 24 à 48 heures après l'accouchement. [24] C'est le résultat d'une augmentation des taux d'œstrogènes et de progestérone circulants ainsi que de l'activité afférente viscérale provenant de l'utérus. Il est principalement de nature opioïde au niveau médullaire. [25]

Au total : changements physiologiques durant la grossesse

- Augmentation des taux d'œstrogènes circulants stimulant la production des facteurs de coagulation à augmentation du risque thrombo-embolique X 4.
- L'augmentation du débit cardiaque et l'expansion du volume plasmatique à augmentation du risque d'hypertension artérielle
- Augmentation de la progestérone vers la fin de la grossesse à augmente la distensibilité veineuse et la perméabilité des petits vaisseaux.

C. Imagerie :

La plupart des auteurs s'accordent sur une dose seuil au-delà de laquelle il existe un risque malformatif pendant la phase d'organogenèse (du 9^{ème} jour à la 9^{ème} semaine post conception). Ce seuil est situé à environ 200 mGy. Pendant la phase de maturation fœtale (de la 9^{ème} semaine au 9^{ème} mois de grossesse), le seuil au-delà duquel il existe un risque d'anomalies du développement cortical fœtal est de 500 mGy. On estime cependant que les baisses du QI peuvent apparaître au dessus de 200 mGy. Rappelons ici que le risque spontané n'est pas nul et qu'un retard mental (QI < 70) est observé spontanément chez 3% des enfants. [26]

Il faut savoir par ailleurs qu'en radiologie conventionnelle comme en scannographie, le risque est significatif seulement lorsqu'il y a irradiation de l'utérus. Et il faut noter que le scanner, utilisant un faisceau étroitement colimaté, ne délivre de dose significative que lorsque le volume exploré contient l'utérus. Ainsi, un scanner de la tête ou du cou ne délivre pas de dose significative à l'utérus. Un scanner thoracique tel qu'il peut être pratiqué pour recherche d'une embolie pulmonaire chez une femme enceinte délivre, en fin de grossesse, moins de 0.2mGy à l'utérus. En revanche, si le volume exploré contient l'utérus, l'intégralité de la dose sera délivrée à l'embryon ou au fœtus (Tableau 2).

Ainsi, si l'exploration n'a pas concerné l'abdomen (tête, cou, thorax, ou membres), il n'y a pas lieu de faire calculer la dose reçue à l'utérus. Elle est obligatoirement inférieure à 1 mSv. Il faut expliquer aux parents que cet ordre d'exposition est celui des différences d'exposition annuelle au rayonnement naturel en France, selon les régions. Il ne peut en résulter aucun risque supplémentaire pour l'enfant, en insistant sur le fait que le risque spontané n'est pas nul. [26]

Tableau 3 : Ordre de grandeur des doses délivrées au volume exploré et à l'utérus par les examens tomodensitométriques (en mGy pour une seule série) [26]

Région explorée	Dose au volume	Dose à l'utérus*
Tête	40	<0.01
Thorax	15	0.1
Abdomen (pelvis non exploré)	20	5
Pelvimétrie TDM	3	3
Pelvis	25	25
Rachis lombaire (sans inclinaison statique)	15	10

*non gravide ou avant 3 mois de grossesse

L'IRM utilise des ondes électromagnétiques plutôt que des rayonnements ionisants et même une exposition prolongée n'a pas été associée à des effets néfastes importants sur le développement du fœtus. [48] L'administration du produit de contraste, cependant, pose problème à la fois pour l'iode que pour le gadolinium, ce dernier étant potentiellement associé à un risque d'atteinte rénale fœtale.

Une fiche de recommandations pour la pratique clinique sur les produits de contrastes et la grossesse émise par le Comité Interdisciplinaire de Recherche et de Travail sur les Agents de Contraste en Iodés (CIRTACI) précise que :

- **Pour les produits de contraste iodés** : la littérature ne rapporte pas d'étude animale ayant démontré une tératogénicité avec les produits de contraste iodés.
- Si un examen avec injection de produit de contraste iodé est réalisé après 12 semaines d'aménorrhée, la surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'injection de produit de contraste peut entraîner une dysthyroïdie fœtale transitoire plutôt de type hypothyroïdie. [21]

- **Produits de contraste IRM** : les données chez la femme enceinte sont insuffisantes. Par conséquent, l'injection d'un agent de contraste IRM n'est pas recommandée mais peut être réalisée après appréciation du rapport bénéfice/risque.

Recommandations du Comité Interdisciplinaire de Recherche et de Travail sur les Agents de Contraste en Iodés (CIRTACI) [21]:

En vertu du principe de précaution :

- § tout examen non urgent autre que l'échographie pouvant être réalisé après l'accouchement doit être repoussé au delà de cette date.
- § **Si l'indication de l'examen d'imagerie est indiscutable et si l'injection de produit de contraste est indispensable, il est possible de réaliser cet examen chez une femme enceinte à n'importe quel moment du terme de la grossesse.**
- § Dans le cas particulier d'une suspicion d'embolie pulmonaire, l'angioscanner est à préférer par rapport à la scintigraphie pulmonaire en raison d'une irradiation moindre.
- § L'équipe pédiatrique doit être prévenue de l'injection de produit de contraste iodé réalisée après 12 semaines d'aménorrhée (date de captation d'iode par la thyroïde fœtale) afin de procéder à une surveillance de la fonction thyroïdienne du nouveau-né.

Recommandation du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Les produits de contraste pour IRM sont des sels de **gadolinium**. Ils sont plus ou moins stables en fonction de leur structure : une quantité plus ou moins importante de gadolinium libre peut circuler après leur administration et s'accumuler dans les tissus.

Les Sels de gadolinium macrocycliques (gadotérate (Dotarem®, Artirem®), gadotéridol (Prohance®), gadobutrol (Gadovist®)) sont plus stables et **comportent moins de risque que les sels linéaires** (gadobénate (Multihance®), gadopentétate (Magnevist®), gadodiamide (Omniscan®)).

ETAT DES CONNAISSANCES

1er trimestre :

- § Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au gadolinium sont nombreuses et rassurantes.
- § Le gadolinium n'est pas tératogène chez l'animal.

2ème et/ou 3ème trimestre :

- § Au delà du 1er trimestre, les données sont peu nombreuses (environ 200). Aucune conséquence particulière n'a été observée chez les enfants.
- § Il n'y a pas de donnée sur le passage placentaire du gadolinium chez la femme enceinte. Chez le singe, ce passage est très faible après administration de gadotéridol en fin de gestation.

EN PRATIQUE

- § Découverte d'une grossesse après utilisation de gadolinium : Rassurer la patiente.
- § Utiliser du gadolinium chez une femme enceinte : si le recours au gadolinium est nécessaire, son utilisation est envisageable quel que soit le terme de la grossesse, **en évitant si possible l'Omniscan®, le Multihance® et le Magnevist® (cf. ci-dessus)**.
- § Allaitement : Il n'y a quasiment aucune donnée sur le passage dans le lait des sels de gadolinium (sauf pour le gadopentétate dont le passage est très faible). L'absorption digestive des sels de gadolinium semble peu probable.
- § En pratique, pendant l'allaitement :
 - on utilisera si possible un sel de gadolinium stable (cf. ci-dessus).
 - on proposera de **suspendre l'allaitement pendant environ 3 à 4h** après l'injection du sel de gadolinium (soit environ 2 demi-vies d'élimination plasmatique).

D. Etiologies :

1. Troisième trimestre et post-partum

1) **Prééclampsie** :

La prééclampsie est définie par une apparition d'une **hypertension artérielle** au cours de la grossesse chez une femme jusque là normo tendue ($TA \geq 14/09$ cmHg), survenant **après 20 Semaines d'aménorrhée (SA)**, associée à **Protéinurie positive > 0.3 g/24 h.**

Signes cliniques : céphalées, œdèmes qui se différencient des œdèmes normaux liés à la grossesse par une apparition brutale ou une aggravation brutale. Ces œdèmes pathologiques modifient la courbe pondérale et ne sont qu'un signe de la maladie.

On parle de forme sévère en présence de l'un de ces signes:

- § si la TA est supérieure à 160 pour la systolique, ou à 110 pour la diastolique,
- § ou si la protéinurie est égale ou supérieure à 5 g/24 H,
- § ou s'il y a une oligurie extrême (moins de 400 ml/24 h)
- § ou s'il y a des signes fonctionnels d'hypertension :
 - céphalées : frontales ou en casque, pouvant accompagner un état d'adynamie ou de somnolence,
 - digestifs : nausées, vomissements, barre épigastrique (signe de Chaussier),
 - troubles visuels : mouches volantes, parfois amaurose transitoire.
- § ou s'il existe une hyperexcitabilité neuro-musculaire (hyperréflexie ostéotendineuse)

On tend actuellement à considérer comme signes de sévérité certains signes biologiques notamment les éléments du HELLP Syndrome.

Les complications possibles :

Fœtales : Retard de croissance intra utérin (RCIU), souffrance fœtale subaigüe, souffrance fœtale aigüe, mort fœtale in utéro.

Maternelles : Eclampsie, Hématome retro-placentaire, insuffisance rénale aigüe avec dans les cas extrêmes une nécrose tubulaire, Stéatose hépatique, hématome sous capsulaire du foie, œdème aigüe du poumon, HELLP syndrome.

Le **HELLP syndrome** est une association syndromique d'une anémie hémolytique, d'une cytolyse hépatique et d'une thrombopénie chez une femme enceinte « HELLP syndrome » est l'acronyme pour « Hemolysis » (frottis sanguin périphérique anormal, bilirubine supérieure à 1,2 mg/dl, Lactate DésHydrogénase (LDH) supérieure à 600), « Elevated Liver enzymes » (augmentation des enzymes hépatiques GOT, GPT, LDH), « Low Platelet count » (plaquettes inférieures à 100000/mm³).

La prééclampsie est une **grossesse à risque**, imposant une **hospitalisation avec surveillance étroite** maternelle et fœtale.

Le traitement repose sur :

Moyens non médicamenteux : repos strict en décubitus latéral gauche, un apport alimentaire contrôlé, sans variations importantes de l'apport sodé, normosodé ou hyposodé

Moyens médicamenteux : anti-hypertenseurs centraux : Alphaméthyl dopa (ALDOMET[®]), Clonidine (CATAPRESSAN[®]) / bêta-bloqueurs . Labétalol (TRANDATE[®]), /inhibiteurs calciques : LOXEN[®] injectable dans les formes sévères.

Le remplissage par l'albumine (expansion plasmatique) et le sulfate de magnésium sont réservés aux formes sévères à prendre en charge en réanimation.

Le seul traitement obstétrical spécifique est l'extraction fœtale (la maladie va guérir avec la naissance de l'enfant).

2) Eclampsie :

Définie par une pré-éclampsie accompagnée du développement de **crises convulsives** de type **grand mal** ou de coma survenant pendant la grossesse ou la période post-partum, non attribuable à d'autres causes.

L'éclampsie peut se produire avant, pendant ou après le travail. [27,28] En outre, les femmes chez qui se développe l'éclampsie présentent un large spectre de symptômes, allant de l'hypertension sévère, de la protéinurie et des œdèmes généralisés à un tableau clinique fruste avec des signes cliniques absents ou minimes [28, 29]. En effet, l'hypertension peut être absente chez jusqu'à 16% des patients éclamptiques, surtout si les convulsions se produisent dans la période du post-partum.

Cependant l'hypertension n'est absente que dans moins de 10% des cas lorsque l'éclampsie survient dans la période anténatale, en particulier avant 32 semaines. [30-31-32]

Les cas d'éclampsie qui se produisent après 48 h suivant l'accouchement, (mais moins de 4 semaines après l'accouchement), sont définis comme des éclampsies tardives du post-partum.

Les prodromes les plus fréquents comprennent les céphalées persistantes occipitales ou frontales en casque, la vision floue, la photophobie, la douleur épigastrique et / ou de l'hypochondre droit, et les troubles de conscience. Les symptômes neurologiques (céphalées (80%) avec ou sans troubles visuels (45%)) ont été les symptômes prodromaux les plus courants, quelle que soit la sévérité d'hypertension ou si la crise s'est produite antérieurement ou après l'accouchement. [37] D'autres études ont rapporté que les patients auraient au moins un de ces symptômes dans 59 à 75% des cas. [2]

Les complications maternelles obstétricales et systémiques sont multiples et expliquent le taux de mortalité élevée (12-14% dans les pays en voie de développement). Elles incluent l'hématome retroplacentaire (7 à 10%), la Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (7 à 11%), l'œdème aigu du poumon (3 à 5%), l'insuffisance rénale aiguë (5 à 9%), pneumopathie d'inhalation (2 à 3%) et l'arrêt cardiorespiratoire (2 à 5%) [2]. Le taux de mortalité périnatale, d'autre part, est généralement lié à la prématurité, au décollement placentaire et RCIU sévère. Il atteint jusqu'à 11,8%. [32]

Le diagnostic de prééclampsie étant purement clinique, l'imagerie cérébrale n'est pas nécessaire dans la plupart des cas. En revanche elle est indiquée en cas de **déficit neurologique focal**, ou en cas de **coma prolongé** afin de rechercher d'autres causes pouvant nécessiter une prise en charge spécifique.

Complications neurologiques possibles : encéphalopathie postérieure réversible, Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, thrombose veineuse cérébrale : ces complications peuvent s'associer à la prééclampsie ou survenir de façon indépendante pendant la grossesse ou en post partum.

L'encéphalopathie postérieure réversible (PRES syndrome) peut être associée à la prééclampsie sévère ou à l'éclampsie. Dans une cohorte de patientes éclamptiques, Brewer et al. ont rapporté une découverte de PRES dans 97,9% sur la neuroimagerie [33]. Une fois qu'un diagnostic de PRES est établi, l'imagerie de suivi n'est pas requise, à moins que le patient ne continue à avoir des symptômes persistants ou des déficits neurologiques au-delà de la période post-partum. A ce moment l'accident vasculaire cérébral devrait être envisagé comme diagnostic différentiel.

Une étude chinoise rétrospective s'est intéressée à rechercher les facteurs de risque du syndrome de la leucoencéphalopathie postérieure réversible (PRES) dans la pré-éclampsie ou l'éclampsie, sur 100 patientes incluses, 49 avaient un PRES sur l'imagerie contre 51 patientes sans PRES. En analyse multivariée, l'hyperleucocytose ($p= 0,012$), l'hyperuricémie ($p = 0,032$) et l'existence de céphalées ($OR = 18,260$, $IC_{95\%}$: 3,562-93.607, $p =0,000$) étaient les facteurs de risque indépendants de survenue de PRES en cas de pré-éclampsie et/ou d'éclampsie. [34]

Prise en charge :

1. Stabilisation et maintien des fonctions respiratoire et cardio-circulatoire.
2. Prévenir les traumatismes maternels.
3. **le sulfate de magnésium est le médicament de choix pour** traiter et prévenir les convulsions ultérieures chez les femmes souffrant d'une éclampsie. Dose de charge de 6 g sur 15 à 20 min, suivie d'une dose d'entretien de 2g/h.
4. Le groupe de travail de l'ACOG sur les troubles hypertensifs pendant la grossesse recommande que les femmes atteintes d'éclampsie subissent un accouchement après une stabilisation initiale.
5. En cas d'accouchement par césarienne, il recommande également l'administration per-opératoire du sulfate de magnésium parentéral car l'arrêt peut exposer la patiente au risque d'éclampsie du post-partum.
6. Le sulfate de magnésium : doit être poursuivi pendant 24h après l'accouchement pour les prééclampsies sévères, afin de prévenir l'éclampsie du post partum.
7. En cas d'éclampsie du post partum (précoce ou tardive) : poursuivre le sulfate de magnésium pendant 24 h après la crise éclamptique.
8. Surveillance pendant une semaine après l'accouchement
9. Traitement antihypertenseur adapté au cas par cas.

3) Thromboses veineuses cérébrales (TVC) :

La TVC est une pathologie qui intéresse surtout la femme jeune (74,5 % des cas, âge moyen : 37 ans). [36] Ceci est expliqué par la fréquence des anomalies de la coagulation liées aux modifications du statut hormonal. Au moment de leur TVC, 54,3 % des patientes prenaient un contraceptif, 13,8 % étaient en post-partum, 6,3 % étaient enceintes et 4,3 % prenaient un traitement hormonal de substitution. La survenue de 50 % des TVC au cours du post-partum, dans une série mexicaine de 113 patientes, suggère une prévalence élevée dans les pays en voie de développement. [37]

La clinique est identique à celle de la TVC survenant en dehors du contexte de grossesse : le signe prédominant est la céphalée (88,8 %)[36] souvent d'installation progressive, plus rarement sous forme de coup de tonnerre. [38] les autres symptômes incluent un déficit moteur (37,3 %), des crises épileptiques (39,3 %), des troubles visuels, une hypertension intracrânienne isolée (22,9 %) et des troubles phasiques (20%). Environ 14 % des patients ont des troubles de la vigilance et 22 % des troubles psychiatriques.

Le tableau clinique peut varier selon la localisation de la thrombose : une occlusion des veines cérébrales profondes est souvent associée à des troubles sévères de la vigilance, qui peuvent être moins sévères ou absents en cas d'occlusion isolée des veines cérébrales internes. [39] La thrombose veineuse corticale est responsable d'un déficit neurologique focal, le plus souvent sensitif ou moteur, et de crises épileptiques. La thrombose du sinus caverneux se manifeste par des céphalées, un chémosis, une exophtalmie et une ophtalmoplégie douloureuse.

Il existe un certain nombre de facteurs de risque qui favorisent la TVC dans le contexte de la grossesse : césarienne, déshydratation, traumatisme de la délivrance, anémie, hypotension du LCR (analgésie péridurale, rachianesthésie).

Le diagnostic est fait à l'IRM cérébrale coupes natives + angiIRM veineuse avec injection de produit de contraste (discuter avec les parents et leur expliquer les risques, choisir un produit stable). La ponction lombaire peut être indiquée pour exclure les diagnostics différentiels, pour mesure de la pression intracrânienne et soulager une éventuelle HTIC.

Indication d'un bilan de thrombophilie :

- antécédents personnels ou familiaux d'événements thrombotiques
- TVC du premier trimestre de grossesse

Prise en charge :

1. **Anticoagulation curative** dont les objectifs sont de limiter l'extension du thrombus, de favoriser sa dissolution et d'éviter la survenue d'une embolie pulmonaire en cas de thromboses multiples.
2. La présence d'un remaniement hémorragique ne contre-indique pas l'anticoagulation curative.
3. Les AVK sont contre-indiqués pendant la grossesse,
4. L'héparine de bas poids moléculaire ou héparine non fractionnée en IV à la Seringue autopulseuse.
5. **L'anticoagulation curative devra être poursuivie pendant toute la durée de grossesse, et à prolonger 6 semaines après l'accouchement** : Nécessité de couvrir la période du post partum ++
6. **Durée minimale : 6 mois**, même si on totalise les 6 mois, il faut prolonger et **couvrir les 6 semaines du post partum.**
7. Relais par les AVK après accouchement, même en cas d'allaitement.
8. Traitement symptomatique d'une éventuelle épilepsie ou d'une hypertension intracrânienne.

9. Une grossesse ultérieure est autorisée à condition de mener une anticoagulation prophylactique par HBPM à dose curative, pendant toute la durée de la grossesse. ++

4) Syndrome de Vasoconstriction Cérébrale Réversible (SVCR)

Le SVCR a été décrit initialement chez les femmes en post partum : également appelé angiopathie bénigne du post partum. En effet, 12% des SVCR surviennent en post partum. Le délai de survenue est variable : quelques heures à 1 mois du post partum.

Clinique : les manifestations cliniques suivent généralement un cours aigu et spontanément régressif sans autres symptômes après un mois [49]. **La céphalée est le maître symptôme** et reste souvent la seule manifestation du SVCR. [49] L'installation est aiguë avec **des céphalées en coup de tonnerre** (thunderclap headache): céphalée aiguë atteignant une intensité extrême en moins d'une minute, mimant celle d'un anévrisme rompu. [40, 50] Les céphalées sont **typiquement bilatérales** (bien qu'elles puissent être unilatérales), souvent déclenchées par un **facteur déclenchant** : activité sexuelle, défécation, situations stressantes ou émotionnelles, effort physique, toux, éternuements, miction, bain ou douche, baignade, rire....[49,51,63,64,65,66,67]. Nausées, vomissements, photophobie et phonophobie sont souvent associés. Un seul épisode céphalalgique est possible, mais généralement les patients ont **une moyenne de quatre attaques**, pendant 1 à 4 semaines. [49, 51,52] **Des cervicalgies** associées devraient faire **rechercher une dissection d'une artère cervicale**. [49,53] Un déficit **neurologique focal** transitoire ou persistant, et des **crises épileptiques** sont également possibles. Les crises épileptiques peuvent être inaugurales mais sont rarement récurrentes [40, 41, 50, 54, 55]. **Les déficits persistants pendant plus de 24h**, comprenant l'hémiplégie,

l'aphasie, l'hémianopsie ou la cécité corticale, **suggèrent un AVC ischémique**. [56, 57, 58, 59, 60]

L'examen physique est habituellement normal, sauf lorsque le SVCR est associé au syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure dans le cadre d'une éclampsie, à un choc septique ou autres troubles sévères prédisposant. Un tiers des patients souffrent d'hypertension artérielle pendant les céphalées. [49, 58,61] Celle-ci est liée à la douleur, au syndrome lui-même ou à un trouble associé.

Diagnostic: des céphalées en coup de tonnerre récurrentes pendant quelques jours suggèrent immédiatement un SVCR, tout comme une hémorragie sous-arachnoïdienne localisée à la convexité, d'autant plus lorsqu'elles surviennent dans un contexte évocateur de post partum. [48]

Neuroimagerie : la TDM cérébrale peut paraître normale même en présence de vasoconstrictions diffuses sur l'angioscanner ou angioMR concomitants. Ou alors elle peut montrer de manière variable un œdème vasogénique réversible, de petites hémorragies méningées de la convexité, des hémorragies ou infarctus cérébraux. L'imagerie artérielle (IRM + AngioMR, Angioscanner, moins fréquemment artériographie) montrent des **rétrécissement segmentaires alternant avec des dilatations** (chaîne de perles) sur une ou plusieurs artères. Les irrégularités de calibre peuvent affecter la circulation antérieure et postérieure, et sont principalement bilatérales et diffuses. La vasoconstriction maximale des branches des artères cérébrales moyennes est atteinte 16 jours après l'apparition clinique. Elle disparaît dans les 12 semaines suivant les signes cliniques, et une **imagerie artérielle de contrôle normale permet de confirmer le diagnostic**.

Le SVCR du post partum :

Survient dans 2/3 des cas dans la première semaine du post partum, suivant une grossesse normale [40,41, 42, 43, 44] ou une grossesse compliquée par une prééclampsie ou un HELLP syndrome. [42]

Facteurs favorisants : Au moins 1/3 des cas ont utilisés des médicaments vasoconstricteurs soit pour l'analgésie péridurale, pour une hémorragie de la délivrance, pour inhibition de la lactation, ou pour une dépression. [42,43] Le fait que les autres cas ne présentaient pas d'antécédents d'utilisation de substances vasoactives suggère que les fluctuations hormonales seules pourraient déclencher le syndrome. Des chutes soudaines dans les concentrations d'œstrogènes et de progestérones en raison de causes autres que l'accouchement récent ont été impliquées dans quelques cas. [45, 46, 47]

Syndrome de Vasoconstriction Cérébrale Réversible : critères diagnostiques*

- Céphalées aiguës et sévères (souvent en coup de tonnerre) avec ou sans déficit neurologique focal ou crises convulsives.
- Evolution monophasique sans nouveaux symptômes plus d'un mois après l'installation clinique
- Vasoconstriction segmentaire des artères cérébrales montrées indirectement (IRM ou TDM cérébrales) ou directement sur artériographie cérébrale par cathétérisme.
- Aucune preuve d'hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale.
- LCR normal ou presque normal (proteïnorrachie <1g/l ; GB<15/ mm³)
- Normalisation complète ou significative des artères démontrée par une angiographie directe ou indirecte de suivi réalisée dans les 12 semaines suivant l'installation clinique.

*critères diagnostiques adaptés à partir des critères de l'International Headache Society de l'angiopathie cérébrale aiguë réversible et des critères proposés en 2007 par Calabrese et coll. [62,63]

Traitement :

La prise en charge est guidée par des données observationnelles et des avis d'experts. Aucun essai clinique randomisé de traitement du SVCR n'a jusque là été mené, mais la reconnaissance précoce du syndrome est importante afin que les symptômes puissent être gérés efficacement.

Les patients présentant des caractéristiques cliniques et cérébrales cohérentes, aucune preuve d'une autre cause de symptômes et des angiographies cérébrales initiales normales devraient être considérés comme ayant des SVCR possibles ou probables et devraient recevoir le même traitement symptomatique que les patients présentant une vasoconstriction visible.

Prise en charge symptomatique :

- Identification et l'élimination de tout facteur précipitant ou aggravant.
- Repos au lit, éviter les activités sexuelles, les efforts physiques, les manœuvres de Valsalva et d'autres facteurs déclenchant les céphalées pendant quelques jours à quelques semaines, en fonction de la gravité initiale.
- Tous les médicaments vasoactifs devraient être arrêtés et évités même après la résolution de la maladie. - Analgésiques, traitement antiépileptique pour Les crises.
- Surveillance de la tension artérielle.
- Traiter l'HTA selon les même directives que pour les patients atteints d'AVC aigu, mais il faudra garder à l'esprit que l'hypotension dans le cadre de la vasoconstriction cérébrale est potentiellement plus dangereuse. Ainsi, en cas d'utilisation d'inhibiteurs calciques contre le vasospasme, il convient de leurs associer une hydratation intraveineuse pour contrebalancer leur effet hypotenseur.
- Admission dans les unités de soins intensifs dans les cas graves.

- L'équipe de Lariboisière préconisent les benzodiazépines pour soulager l'anxiété qui est commune et pourrait constituer un facteur aggravant. [48]

- **Les médicaments ciblant le vasospasme** peuvent être considérés lorsque la vasoconstriction cérébrale a été évaluée. Nimodipine, [49, 51, 68, 69, 70, 71] Verapamil, et sulfate de magnésium [41] ont été utilisés pour soulager le spasme artériel. La Nimodipine a été administrée par voie intraveineuse ou par voie orale à la dose utilisée pour la prévention du vasospasme dans une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale. La durée du traitement variait de 4 à 12 semaines. Bien que la Nimodipine ait semblé réduire le nombre et l'intensité des céphalées, les grandes études prospectives et rétrospectives suggèrent que cela n'affecte pas le cours évolutif de la vasoconstriction cérébrale. [49,51,71] De nouvelles hémorragies, des accidents ischémiques transitoires et un infarctus cérébral ont été signalés chez certains patients traités pendant plusieurs jours.[49, 69]

Étant donné que le SVCR est habituellement spontanément régressif, l'observation et la prise en charge symptomatique peuvent être raisonnables chez les patientes qui ne présentent aucun signe de progression clinique et aucune lésion cérébrale.[48]

Evolution :

- Le plus souvent favorable en 2 semaines à 4 mois.
- Séquelles neurologiques dans 15%
- Le Doppler transcrânien est utile pour le suivi de l'évolution de la vasoconstriction.

5) Encephalopathie postérieure réversible (Posterior Reversible Encephalopathy

Syndrome : PRES

Le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et le SVCR partagent de nombreuses caractéristiques radiocliniques, ce qui suggère des mécanismes physiopathologiques superposés ou similaires. Les manifestations cliniques du syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible sont aiguës et similaires à celles du SVCR grave :

- céphalées, crises épileptiques voir état de mal épileptique,
- Tableau d'encéphalite : confusion, troubles de mémoire,
- Troubles visuels : hallucinations visuelles, flou visuel, scotomes, cécité corticale (15%).

Ces symptômes s'installent rapidement en 12 à 48 heures, sans prodromes.

Dans le contexte de grossesse, le PRES survient souvent sur un terrain d'hypertension artérielle, de prééclampsie, d'éclampsie ou de maladie rénale.

Neuroimagerie :

La TDM cérébrale peut être positive dans 40-50% des cas. L'IRM cérébrale montre typiquement des hyper signaux T2 et FLAIR affectant le cortex et la substance blanche sous corticale et profonde à des degrés divers siégeant préférentiellement en pariéto-occipital bilatéral. Cet œdème vasogénique se résorbe généralement complètement en quelques jours, mais un infarctus cérébral, une hémorragie intra parenchymateuse peuvent se produire. L'existence d'une réduction du coefficient apparent de diffusion est en faveur d'un œdème cytotoxique et témoigne de la présence de lésions ischémiques qui laisseront probablement des séquelles neurologiques.

Traitement : les recommandations thérapeutiques sont limitées vue la grande diversité des causes sous jacentes.

6) Accident vasculaire cérébral ischémique

Le risque d'accident vasculaire cérébral pendant la grossesse est compris entre 3,8 et 34,2 pour 100 000 grossesses, avec un taux de mortalité significatif compris entre 8% et 15% [78, 79]. Ainsi la prévention des AVCI est primordiale. Les AVCI peuvent se produire à n'importe quel stade de la grossesse ou du post partum. Dans une étude portant sur 2850 femmes enceintes présentant un accident vasculaire cérébral, 11% ont présenté l'AVC en prénatal, 41% au moment de l'accouchement et 48% l'ont présenté en post partum. **Ainsi, le post partum est associée au risque le plus élevé d'accident vasculaire.** Plusieurs études ont étudié les causes de l'AVC pendant la grossesse, et bien qu'il existe des différences dans la classification des causes des AVC, on peut distinguer globalement les causes spécifiquement liées à la grossesse telles que la prééclampsie et l'éclampsie, l'embolie amniotique et le SVCR (anciennement appelé angiopathie du post partum). et les cause non spécifiques telles les cardiopathies emboligènes et le foramen ovale perméable. Dans le cadre des causes spécifiques, la dissection des artères cervicales à destinée cérébrales a été décrite pour certaines patientes ayant eu un travail laborieux.

Chez les femmes ayant présenté un accident vasculaire cérébral antérieur, les données disponibles suggèrent que le risque supplémentaire de récurrence pendant la grossesse est d'environ 1 à 2%. [72]

Bien que certaines conditions aient une association particulièrement forte avec un AVC pendant la grossesse, comme l'éclampsie ou le SVCR, l'approche clinique et thérapeutique des femmes atteintes d'AVC pendant la grossesse devrait être similaire à l'approche de l'AVC du sujet jeune avec :

- Exploration cardiaque systématique : échocardiographie transthoracique, électrocardiogramme, si besoin holter ECG.

- Bilans biologiques orientés par la clinique, devant le contexte de grossesse /post partum, un bilan de thrombophilie et une recherche de lupus et d'un syndrome des antiphospholipides est impérative :
- Ac anti nucléaires, Ac anti DNA natif,
- Anticoagulant circulant,
- Ac anti cardiolipine
- Ac Anti-Beta2 glycoprotein I
- Résistance à la protéine C activée
- Facteur V de Leiden
- polymorphisme de la prothrombin G20210A;
- Protéine C et protéine S;
- Antithrombine III.
- Sérologies virales (HVC ; HVB, HIV) et syphilitique etc.

Jusqu'à 40% des AVC ischémiques chez les patients de moins de 55 ans n'ont pas de cause identifiable [73] malgré l'étude et la recherche d'une éventuelle cause embolique. Cependant, des preuves récentes suggèrent qu'une embolie paradoxale à travers un foramen ovale perméable (FOP) pourrait être un facteur de risque considérable d'AVCI chez la femme enceinte.[74]

Si aucune cause n'a pu être identifiée, une enquête étiologique supplémentaire devrait être entreprise.

Celle-ci inclut :

- un bilan de thrombophilie
- une recherche de lupus avec dosage des anticorps anti phospholipides
- un écho doppler du système veineux des membres inférieurs à la recherche d'une thrombose veineuse profonde. Si cela est négatif, la venographie par résonance magnétique devrait être effectuée.

o **Sur le plan cardiaque :**

Une échocardiographie transthoracique, facile et sans danger pour le fœtus, permet de rechercher un shunt droite-gauche.

Selon l'âge de la grossesse, il peut être difficile d'imaginer le septum intra-auriculaire à partir d'une vue sous-costale d'une d'écho transthoracique et, par conséquent, une **échocardiographie de contraste** doit être effectuée à partir de l'apex cardiaque. Ce qui implique l'utilisation d'une solution salée agitée et une manœuvre de Valsalva pour démontrer un shunt intra-auriculaire.

Un Doppler transcrânien peut également être utilisé comme outil de dépistage pour les shunts intracardiaques. Des microbulles sont injectées dans une veine périphérique et sont ensuite recherchées avec le doppler au niveau de l'artère cérébrale moyenne; si la patiente a un shunt droit à gauche, un signal doppler de bulles sera produit. L'échographie transcranienne et transthoracique avec contraste sont des techniques relativement sûres, mais il y a eu des rapports sur les AVC/ AIT se produisant immédiatement après la procédure. [75]

Le traitement conventionnel pour la prise en charge des AVC cryptogéniques en l'absence de grossesse comprend des agents antiplaquettaires et / ou des anticoagulants. L'agent antiplaquettaire pour lequel la plupart des données sont favorables est **l'aspirine**. Celle-ci est **connue être sans danger (à dose antiagrégantes !!) pendant la grossesse**. [76] Des agents antiplaquettaires plus récents, comme le clopidogrel, ont été utilisés, mais il existe peu de données sur leurs effets pendant la grossesse. [77]

En cas de grossesse, l'anticoagulation aux AVK est problématique en raison du risque accru de fausse couche, des effets tératogènes au premier trimestre et du risque de saignement chez le fœtus et la mère.

L'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) est l'anticoagulant préféré, mais présente l'inconvénient de l'administration parentérale, le risque d'induire une ostéoporose et une thrombocytopénie induite par l'héparine

La rééducation et réhabilitation avec adaptation de du domicile suivant les besoins spécifiques liés au degré du handicap résiduel sont des mesures primordiales dans la prise en charge post-AVC d'autant plus qu'il s'agit d'une future maman.

Tableau 4 : étiologies des AVC ischémiques survenant pendant la grossesse

Causes liées à la grossesse	Causes non spécifiques
<ul style="list-style-type: none">•Eclampsie•Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible•Cardiomyopathie du péripartum•Embolie amniotique (exceptionnelle) : agitation, confusion, épilepsie, collapsus cardiovasculaire et respiratoire•Embolie gazeuse : crises d'épilepsie ou confusion durant ou juste après l'accouchement	<ul style="list-style-type: none">• Décompensation d'une cardiopathie sous jacente• Foramen oval perméable (FOP) avec embolie paradoxale : risque thromboembolique multiplié par 3 à 4.• Angiopathies.• Affections hématologiques (syndrome des anti phospholipides, polyglobulie..)

7) Hémorragie sous arachnoïdienne

Une hémorragie sous-arachnoïdienne se présente habituellement par des céphalées en coup de tonnerre. Elle peut résulter d'un anévrisme ou d'une malformation vasculaire rompue. En cas de suspicion d'une hémorragie méningée, il faut réaliser en urgence une tomodensitométrie cérébrale sans contraste, suivie, si nécessaire par une ponction lombaire. Si la ponction lombaire ne pose pas le diagnostic en particulier dans la grossesse ou le post partum, une IRM cérébrale coupes natives avec une angioRM artérielle et veineuse sont indiqués.

Sur une cohorte rétrospective ayant comparé les hémorragies méningées chez les femmes enceintes par rapport aux hémorragies méningées chez des femmes en dehors de la grossesse,

Il a été noté que l'hémorragie sous-arachnoïdienne représente jusqu'à 4,1% de tous les décès hospitalisés liés à la grossesse, mais qu'elle est moins souvent anévrysmale et est associée à une meilleure évolution à court terme que chez les femmes non enceintes.

Les patientes atteintes d'hémorragie méningée pendant la grossesse étaient plus jeunes ($p < 0.0001$), plus souvent de race noire (32 % vs 24%). Elles avaient une pression artérielle initiale plus élevée ($p = 0.02$ pour la PAS ; $p = 0.01$ pour la PAD) et avaient significativement moins d'antécédants d'hypertension artérielle antérieure ($p < 0.0001$).

8) Dissection des artères cervicales :

Parmi les causes de céphalées du post-partum on retrouve la dissection spontanée d'une artère carotide ou vertébrale dont une vingtaine de cas ont été rapportés dans la littérature. [80]

L'âge moyen des patientes dans ce rapport de cas et revue de la littérature était de 35,4ans et le délai moyen entre l'accouchement et le début des symptômes était de 9,3 jours (intervalle de 2 à 21 jours).

Les céphalées ont été retrouvées chez 95% des patientes et étaient le seul symptôme chez 3, soit 14% des patientes. Fait intéressant, chez 6 patientes sur 21, la dissection était associée à une thrombose veineuse cérébrale, à une hémorragie sous-arachnoïdienne, à un SVCR ou à un PRES.

9) Tumeurs intracrâniennes

La survenue d'une grossesse chez une patiente porteuse d'une tumeur cérébrale, ou le diagnostic de novo d'une tumeur cérébrale lors d'une grossesse sont deux circonstances rares. Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître le rôle de l'état gravide sur l'expression clinique des tumeurs cérébrales. De nombreuses observations font état, chez des femmes présentant une tumeur intracrânienne, essentiellement des méningiomes, de l'installation de troubles neurologiques au cours d'une grossesse, souvent au début du troisième trimestre. Leur régression, parfois complète, survient au décours de l'accouchement, et, en cas de lésions laissées en place pour des raisons de non-opérabilité, la réapparition des symptômes lors de grossesses ultérieures a aussi été rapportée.

Le mécanisme de ces aggravations symptomatiques liées à l'état gravide n'est pas scientifiquement établi, mais trois facteurs principaux sont régulièrement évoqués :

- l'accélération de la croissance tumorale
- la majoration de l'œdème cérébral vasogénique ;
- l'immunotolérance liée à l'état gravide.

Cas particuliers des tumeurs hypophysaires

Les interactions grossesse-tumeur hypophysaire sont particulières, du fait de leurs influences hormonales réciproques :

- d'une part, les tumeurs de la région sellaire peuvent être source de stérilité par insuffisance hormonale directe (adénome hypophysaire) ou indirecte (effet compressif) ;
- d'autre part, les modifications hormonales de la grossesse, en particulier l'élévation des œstrogènes, sont ici responsables d'une hypertrophie fonctionnelle de l'hypophyse, plus marquée lors de grossesses renouvelées, par multiplication des cellules à prolactine et hypervascularisation.

Ainsi, la survenue d'un syndrome chiasmatique au cours de la grossesse, sa régression après l'accouchement, puis sa réapparition lors de grossesses ultérieures (phénomène retrouvé dans de nombreuses publications), ont pu être attribuées à cette hypertrophie fonctionnelle réversible de l'hypophyse.

En fait, il semble maintenant bien établi que cette hypertrophie fonctionnelle ne puisse entraîner, à elle seule, une compression du chiasma. Même si l'évolution est régressive au décours de l'accouchement, la **survenue d'un syndrome chiasmatique au cours de la grossesse doit faire rechercher une tumeur de la région sellaire**. Des cas d'hypophysite lymphocytaire ont été décrits dans ces circonstances ; ils sont caractérisés par la nature inflammatoire des lésions en histologie, et par leur remarquable régression sous cortico stéroïdes. [46]

D'une façon analogue, chez des femmes porteuses d'un adénome à prolactine méconnu (source classique de stérilité), l'élévation du taux des œstrogènes, liée à la survenue d'une grossesse après induction de l'ovulation, peut être responsable d'une décompensation aiguë de l'adénome jusque-là quiescent avec un **tableau foudroyant d'apoplexie pituitaire** : céphalées intenses en coup de tonnerre,

vomissements et troubles visuels, risque de décès par choc hypovolémique sur insuffisance surrénalienne aiguë.

10) Céphalées du post partum :

Les céphalées du post-partum immédiat, c'est-à-dire qui surviennent la première semaine après l'accouchement, sont fréquentes et atteignent près de 40% des femmes (39% dans une cohorte prospective de 985 femmes). [82]

Parmi celles qui reçoivent une anesthésie péridurale ou une rachi anesthésie, « l'hypovolémie » du LCR semble représenter environ 1/5 d'entre elles. La grande majorité des céphalées du post partum immédiats sont cependant causés par des maux de tête de type tension ou de la migraine, les antécédants personnels de céphalées étant un facteur de risque important et, dans une moindre mesure, la multiparité.

Dans une revue rétrospective de 95 femmes souffrant de céphalées sévères dans les 24 heures suivant l'accouchement, 19% ont été considérés comme causés par la prééclampsie, 16% par hypotension intracrânienne, 5% par éclampsie, 3% par hémorragie hypophysaire/tumeur, 3% par une thrombose veineuse cérébrale, 2% par angiopathie cérébrale, 1% par une lésion thalamique et 1% par hémorragie sous-arachnoïdienne. [83]

Dans les 50% restants, la cause a été considérée comme une céphalée de tension (39%) ou une migraine (11%).

L'hypotension intracrâniennedu postpartum est généralement causée par une brèche de la dure-mère dans le contexte de la péridurale ou de la rachi anesthésie, mais peut également être due à une brèche durale liée aux efforts de poussée. [81]

Le tableau clinique est dominé par des **céphalées posturales** : douleur maximale dans les 15 minutes suivant la position debout, disparaissant après 10 à 15 min de décubitus dorsal. Il faut cependant signaler que plus longtemps la

patiente reste debout, plus la céphalée met du temps à disparaître après le décubitus. Plus la céphalée est ancienne et intense, et moins le décubitus est susceptible d'apporter un soulagement complet. L'intensité de la céphalée est très variable, le plus souvent sévère résistant aux antalgiques usuels. Elle peut être tout à fait légère ou parfois constituer un handicap considérable pour la patiente qui ne peut plus entreprendre d'activité exigeant l'orthostatisme. [12]

Les céphalées surviennent dans 66% des cas dans les 48 heures suivant le geste. Elles sont le plus souvent de siège occipital et peuvent s'associer fréquemment à des cervicalgies, nausées, vomissements, photophobie, photophobie, ou à des signes cochléo-vestibulaires. Le tableau peut se révéler par des céphalées en coup de tonnerre.

L'IRM cérébrale montre des aspects typiques de :

- § Rehaussement méningé diffus au gadolinium ;
- § Déplacement vers le bas du cerveau ; pseudo engagement des amygdales cérébelleuses visible sur les coupes sagittales
- § collections sous-durales (hématome ou hydrome) ;
- § Diminution de la taille des ventricules ;
- § Dilatation des sinus veineux.

Complications :

- § Exceptionnellement : hématome sous dural, thrombose veineuse cérébrale
- § La survenue de complication est surtout en rapport avec durée d'évolution
- § Modification du tableau clinique : hypotension intracrânienne devient hypertension intracrânienne

Traitement

- § Evolution spontanément favorable à J7 chez 70% des cas
- § Dans l'attente d'une amélioration : traitement conservateur, pour soulager les céphalées :
 - Caféine (action vasoconstrictive limite probablement la dilatation algogène des artères)
 - Repos, antalgiques
 - Pas d'effort pour aider à la cicatrisation
- § Le blood patch constitue le traitement de choix en cas d'échec du traitement conservateur.
 - La technique consiste à introduire en condition stérile une aiguille dans l'espace épidural (L1- L1) et d'y injecter une quantité de sang autologue.
 - Le volume optimal est compris entre 15 et 60 ml
 - Injection lente (1ml par 2 ou 3 secondes)
 - puis le patient est mis en position de Trendelenburg à 30° pendant 5 min puis assis, puis debout.
 - Pas d'effort pendant 3 semaines.
 - **Contre indications** : méningite, Syndrome hémorragique, patiente sous anticoagulants ou sous aspirine, fièvre, infection cutanée lombaire, autre céphalée.

Critères diagnostiques de l'IHS 3^{ème} édition [84]

Céphalées de la fistule du LCR :

Description:

céphalées orthostatiques survenant après un geste ou un traumatisme provoquant une fuite persistante du liquide céphalo-rachidien (LCR), ce qui entraîne une faible pression intracrânienne. Elles disparaissent après restauration réussie de l'étanchéité du LCR.

Critères de diagnostic:

- A. Toute céphalée remplissant le critère C
- B. Les deux critères suivants:
 - 1. Un geste a été réalisé, ou un traumatisme a eu lieu, connu parfois être responsable d'une fuite persistante de LCR (fistule LCR)
 - 2. Pression du LCR faible (<60 mm) et / ou évidence d'une faible pression de LCR et / ou d'une fuite de LCR sur l'IRM, la myélographie, la myélographie ou la cisternographie.
- C. La céphalée se développe en relation chronologique avec le geste ou le traumatisme.
- D. Pas de meilleur diagnostic possible de la classification ICHD-3

2) Premier et deuxième trimestres

1) hypertension intracrânienne idiopathique (HTIC idiopathique)

L'hypertension intracrânienne idiopathique est liée à l'obésité comme facteur de risque majeur, elle touche principalement les femmes en âge de procréer.

La clinique et les critères diagnostiques sont identiques aussi bien en présence qu'en absence d'une grossesse. Les céphalées et l'œdème papillaire font presque constamment partie du tableau clinique. Des troubles visuels à type de baisse de l'acuité visuelle, de brouillard visuel transitoire ou de diplopie sont également fréquents. La sévérité de l'atteinte visuelle conditionne souvent la prise en charge. Le diagnostic est posé d'après les données de l'IRM cérébrale qui doit être normale et permet d'éliminer une thrombose veineuse cérébrale, et sur les données de la PL avec une pression d'ouverture > 25 cmH₂O avec une analyse normale du LCR.

Une revue de la littérature suggère que **la grossesse et le post partum ne constituent pas des facteurs de risque de la maladie**. Quoique les symptômes puissent apparaître ou s'aggraver pendant la grossesse. Lorsque l'hypertension intracrânienne s'installe pendant la grossesse, elle se produit habituellement pendant la première moitié de la grossesse. Il n'y a pas d'argument indiquant un risque fœtal ou maternel accru et **il n'y a pas de précaution particulière à prendre lors de l'accouchement**. Toutes les modalités anesthésiques peuvent être utilisées, moyennant quelques précautions pour les patientes porteuses d'une dérivation lombo-péritonéale en cas d'anesthésie péridurale ou rachidienne, au risque de léser le drain. [93]

En théorie, les modalités de traitement d'une hypertension intracrânienne idiopathique sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, mais la plupart des auteurs privilégient les ponctions lombaires itératives par rapport à la chirurgie ou à

l'utilisation de l'Acétazolamide, bien qu'aucune preuve de tératogénicité de cette molécule chez l'homme ne soit démontrée. [93]

Dans une revue de littérature sur l'HTIC idiopathique et grossesse, A Kesler et collaborateurs déclarent n'avoir retrouvé dans la littérature aucune preuve convaincante limitant l'utilisation de l'Acétazolamide dans le traitement de l'HTIC pendant la grossesse, même lorsqu'il a été initié pendant le premier trimestre. [86,87] Ils estiment que, comme pour tous les médicaments administrés aux femmes enceintes, l'Acétazolamide devrait rester une option de traitement si le risque de perte visuelle progressive est suffisamment élevé pour justifier son utilisation. [94]

2) Autres causes de céphalées

- Céphalées primaires (Voir chapitre Migraine et grossesse)
- Hypothyroïdie
- Anémie
- Diabète
- Hypertension artérielle gravidique
- Causes cérébro vasculaires : les causes précédemment décrites comme survenant plus fréquemment au troisième trimestre et en post partum, ne sont pas impossibles au cours du premier et second trimestre de grossesse (sauf pour la prééclampsie/éclampsie qui par définition surviennent au delà de la 20 SA. Avant ce terme, on parle d'hypertension artérielle gravidique).

Récapitulatif : devant des céphalées aiguës chez une femme enceinte ou en postpartum

L'objectif est de discerner les urgences diagnostiques

- Démarche diagnostique habituelle avec des spécificités:
- Connaitre les pathologies favorisées par le contexte de grossesse ou postpartum
- Choisir l'imagerie, si elle est nécessaire, en tenant compte des conséquences potentielles sur la grossesse.

1. Etape initiale = interrogatoire +++

- Avez-vous déjà eu de type de céphalée avant votre grossesse ou depuis son début?
- Mode d'installation? Progressif, brutal...
- Recherche de signes d'accompagnement : fièvre, HTA, crise épileptique, déficit neurologique, signes méningés, cervicalgies, nausées, vomissements, photo-phonophobie...

2. Orientation vers céphalée primaire ou secondaire selon ces données anamnestiques et l'examen clinique

3. Si suspicion de céphalée secondaire → imagerie cérébrale

- Scanner sans injection : Tablier de plomb, Produit de contraste iodé: risque d'hypothyroïdie fœtale après 12 semaines d'aménorrhée, dépistage nécessaire.
- IRM cérébrale avec ARM et VRM et ARM cervicale selon l'orientation étiologique. L'injection de gadolinium dans un 2^{ème} temps est possible si nécessaire.
- Il existe un continuum entre les différentes causes cérébro vasculaires, elles peuvent être associées ou survenir de manière indépendante.
- La prééclampsie peut se compliquer d'éclampsie, laquelle peut s'accompagner d'un PRESS, d'un SVCR, d'un infarctus ou d'une hémorragie cérébrale.
- Le SVCR survient souvent dans un contexte de post partum, avec ou sans prééclampsie/éclampsie. Il s'accompagne fréquemment d'un PRES, et peut s'accompagner de dissection d'une artère cervicale, d'une hémorragie méningée de la convexité, ou d'un anévrisme non rompu de découverte fortuite sur l'imagerie artérielle.
- La prise en charge dépend de l'étiologie et de ses éventuelles complications.

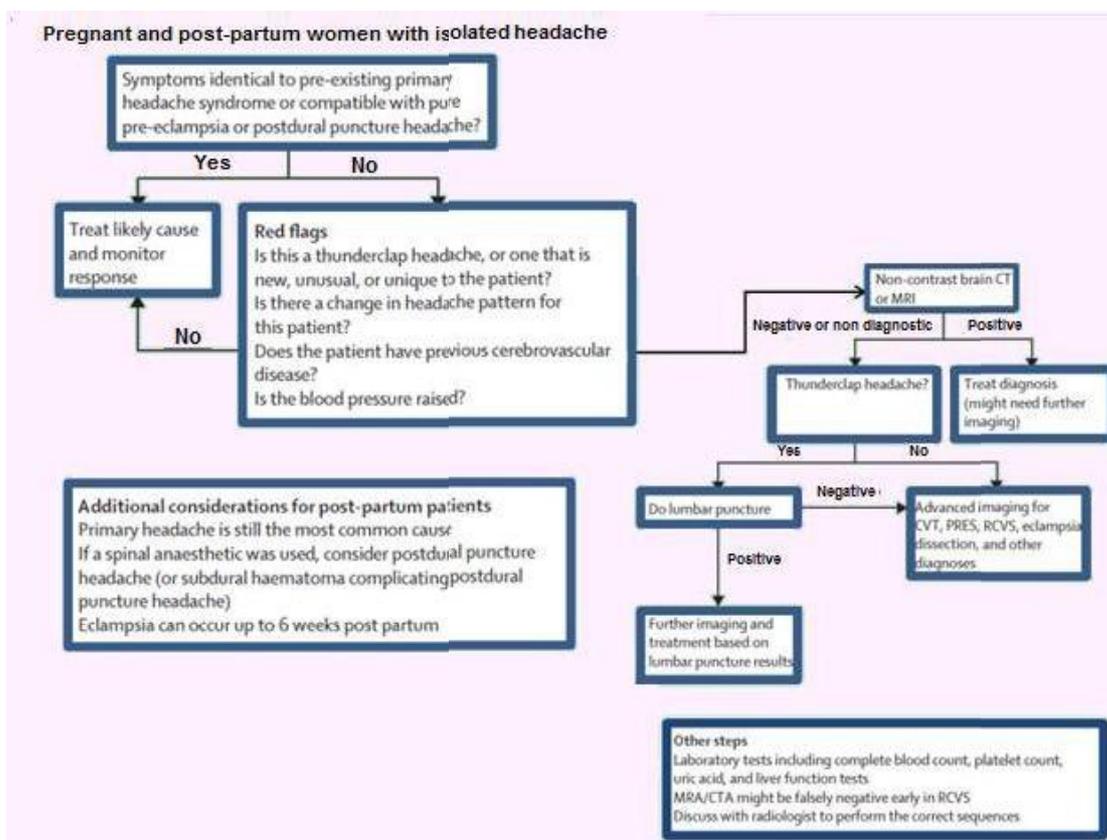


Figure 2 : conduite à tenir diagnostique devant des céphalées aiguës de la grossesse ou post partum

ANNEXE IV

TABLEAU 1 : Sécurité des différents traitements de la migraine pendant la grossesse

Molécule	USA (FDA)	France (CRAT)
Paracétamol	Catégorie A	Pas de CI
Codéine	Catégorie C	En 2 ^{ème} intention
Tramadol	Catégorie C	En 2 ^{ème} intention
Ibuprofène, Diclofenac	catégorie B Catégorie D au 3T	Tous les AINS sont fortement déconseillés même en prise ponctuelle
Indométacine	Catégorie C, CI à partir de 30 SA	Contre-indiqués à partir du 6 ^{ème} mois du grossesse (24 SA)
Naproxène	Catégorie B, CI à partir de 30 SA	Augmentation des FCS, toxicité rénale et cardiaque (défaut de fermeture du canal artériel)
Sumatriptan	Catégorie C	Autorisé quel que soit le terme de la grossesse
Rizatriptan MAXALT®	Catégorie C	utilisation possible, En 2 ^{ème} intention, quelque soit le terme de la grossesse
Zolmitriptan ZOMIG®	Catégorie C	utilisation possible, En 2 ^{ème} intention, quelque soit le terme de la grossesse
Naratriptan NARAMIG®	Catégorie C	Les données disponibles sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'est retenu. Le Naratriptan est déconseillé pendant la grossesse, préférer le Sumatriptan, Et en 2 ^{ème} intention : le Rizatriptan et le Zolmitriptan.
Eletriptan RELAPX® (disponible au Maroc)	Catégorie C	Les données disponibles sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'est retenu. L'Eletriptan est déconseillé pendant la grossesse préférer le Sumatriptan. Et en 2 ^{ème} intention : le Rizatriptan et le Zolmitriptan.
Metoprolol LOPRESSOR®	Catégorie C	Pas de contre-indication. Si la patiente envisage d'allaiter, on préférera le Propranolol. Si le Métoprolol est poursuivi jusqu'à l'accouchement, en informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter la surveillance du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie)
Propranolol AVLOCARDYL®	Catégorie C	Pas de contre-indication Si le Propranolol est poursuivi jusqu'à l'accouchement, en informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter la surveillance du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie)
Topiramate TOPIRAMATE GT®	Catégorie D	Téatogénicité fort probable, Traitement déconseillé pendant la grossesse Préférer l'Amitriptyline ou le Propranolol ou Métoprolol comme traitements de fond.
Amitriptyline LAROXYL®	Catégorie C	Pas de contre indication, quel que soit le terme de la grossesse. Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, la survenue éventuelle de troubles néonataux transitoires sera prise en compte lors de l'examen du nouveau-né.

Effets néonataux transitoires possibles des traitements de fond

1) Effets néonataux des traitements maternels par bêta-bloquants en fin de grossesse

- Les bêta-bloquants passent le placenta. Chez les nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement par un bêta-bloquant (quelle que soit la molécule), une **hypoglycémie, une bradycardie et une hypotension** peuvent parfois survenir. Ils apparaissent le plus souvent dans les 24 premières heures de vie et peuvent durer jusqu'à 3 ou 4 jours, voire plus si la demi-vie de la molécule est longue.
- Rappelons qu'un médicament est éliminé du compartiment plasmatique au bout de 5 demi-vies en règle générale et que l'effet bêta-bloquant peut persister au-delà.
- Très rarement une défaillance cardiaque néonatale peut survenir. En effet, le bêta-blocage entraîne une incapacité d'adaptation cardiaque à une situation de stress (accouchement difficile, souffrance fœtale aigüe ...).
- **Lorsqu'un bêtabloquant est utilisé pendant la grossesse comme traitement de fond de la migraine, celui-ci doit être arrêté un mois avant l'accouchement.** Afin d'éviter ces effets indésirables chez le nouveau-né.

Source : www.lecrat.fr / Mise à jour du 9 juin 2016

2) Amitriptyline : effets néonataux

- L'amitriptyline et son métabolite actif, la nortriptyline, passent le placenta.
- Lors d'utilisations d'imipraminiques à fortes doses jusqu'à l'accouchement, des symptômes néonataux, le plus souvent transitoires et peu sévères, peuvent

parfois apparaître dans les premiers jours de vie. Ces signes traduisent soit une imprégnation du nouveau-né, soit un syndrome de sevrage. Ce dernier semble favorisé par un arrêt brutal du traitement maternel avant l'accouchement.

- Il s'agit principalement d'une **détresse respiratoire, d'une hyperexcitabilité, de troubles du tonus, d'un ralentissement du transit et/ou d'une sédation du nouveau-né.**
- **Lorsque l'Amitriptyline est utilisée pendant la grossesse comme traitement de fond de la migraine, celle-ci doit être arrêtée un mois avant l'accouchement.** Sinon, en cas de prescription de l'Amitriptyline dans le cadre du traitement d'une dépression, La possibilité de survenue de ces effets néonataux est à mettre en balance avec les risques de décompensation que pourraient faire courir à la mère une diminution, voire un arrêt, de son traitement antidépresseur, en particulier dans cette période de fragilité que constituent la fin de grossesse et le post partum.

Source : www.lecrat.fr/ état des connaissances sur l'Amitriptyline. Dernière mise à jour du 12 mai 2017

Recommandations concernant la sécurité des différents traitements de la migraine dans l'allaitement

	Américan Academy of pediatrics	CRAT	Catégorie du Guide Hale	Effets indésirables signalés
Paracétamol	Compatible avec l'allaitement	Compatible avec l'allaitement La quantité de paracétamol ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit jusqu'à 4% de la dose pédiatrique.	L1	Aucun effet notable n'est retenu.
Aspirine	Doit être prescrite aux femmes allaitantes avec prudence	la prise ponctuelle d'aspirine est possible en cours d'allaitement quelle que soit la posologie. la prise répétée d'aspirine à posologie antalgique ou anti-inflammatoire est contre-indiquée en cours d'allaitement. la prise chronique d'aspirine à visée anti-agrégante plaquettaire est envisageable en cours d'allaitement à la posologie efficace la plus faible possible.	L3	Associé au syndrome de Reye chez les nourrissons. Chez les nourrissons allaités par des mères sous Aspirine, les effets négatifs potentiels sur la fonction plaquettaire ne sont pas clairs. Les pics dans le lait se produisent environ 3 heures après l'ingestion et sont éliminés plus lentement du lait que le plasma.
Ibuprofene	Compatible avec l'allaitement	Compatible avec l'allaitement	L1	aucun événement particulier n'est signalé chez les enfants allaités
Diclofenac	Non listé	Compatible avec l'allaitement	L2	Aucun événement indésirable noté
Indometacine	Compatible avec l'allaitement	Déconseillé, préférer Ibuprofen, ketoprofen, Diclofenac, Aspirin en prise unique	L3	Une crise épileptique signalée chez un nouveau né à J7 de vie
Naproxene	Compatible avec l'allaitement	Déconseillé, préférer Ibuprofen, ketoprofen, Diclofenac, Aspirin en prise unique	L3 en usage occasionnel, L4 en usage chronique	Un cas d'hémorragie, saignement prolongé, et anémie chez un nouveau né de 7 jours
Sumatriptan	Compatible avec l'allaitement	Compatible avec l'allaitement	L3	Une étude publiée chez 5 femmes allaitantes n'a pas signalé d'événements pédiatriques
Eletriptan	Compatible avec l'allaitement	Compatible avec l'allaitement	L2	Une étude publiée portant sur 8 femmes ayant reçu 80 mg d'Eletriptan n'a pas présenté d'effets indésirables pédiatriques. Seulement 0,02% de la dose est présente dans le lait maternel à 24 heures.
Rizatriptan	Non listé	Préférer le Sumatriptan ou l'Eletriptan compatibles avec l'allaitement. Si ces options ne conviennent pas, suspendre l'allaitement pendant 6 heures en cas de prise ponctuelle de Rizatriptan.	L3 prudence est recommandée	Pas de données disponibles

Neurologie et grossesse : guide pratique du Neurologue

Naratriptan	Non listé		L3	
Zolmitriptan	Non listé	Préférer le Sumatriptan ou l'Elétriptan compatibles avec l'allaitement. Si ces options ne conviennent pas, suspendre l'allaitement pendant 6 heures en cas de prise ponctuelle de Zolmitriptan. Compatible avec l'allaitement	L3	Pas de données publiées.
Métoclopramide	Inconnu		L2	Aucun événement particulier n'est retenu sur un effectif de près de 150 enfants allaités de mères sous Métoclopramide.
Sulfate de magnésium	Compatible avec l'allaitement	Non cité	L1	
Amitriptyline	L'effet sur les nourrissons est inconnu mais peut être préoccupant par le PAA.	Compatible avec l'allaitement Chez les enfants allaités, les concentrations sanguines d'amitriptyline et de son métabolite principal (nortriptyline) sont inférieures au seuil de détection.	L2	Aucun effet indésirable pédiatrique dans plusieurs études.
Propranolol	Compatible avec l'allaitement	Compatible avec l'allaitement	L2	Aucun événement pédiatrique indésirable n'a été signalé, mais une prudence est recommandée chez les nourrissons ou les mères souffrant d'asthme.
Métoprolol	Compatible avec l'allaitement	Déconseillé	L3	Aucun événement pédiatrique n'a été signalé. Cependant, la surveillance du bébé pour d'hypotension, faiblesse et ou bradycardie est conseillée.
Ondosetron	Pas de données disponibles chez l'enfant	Déconseillé, préférer la Dompéridone ou Metoclopramide	L2	
Topiramate	Non examiné par le PAA.	Déconseillé, préférer une autre option.	L3	Aucune préoccupation pédiatrique signalée chez un groupe de 2 femmes recevant 150-200 mg / jour à 3 semaines post-partum. On conseille la surveillance du bébé pour risque de sédation.
Acide Valproïque	Compatible avec l'allaitement	Envisageable chez la femme qui allaite dans le strict respect de ses conditions de prescription.	L2	Plusieurs études montrent des taux faibles dans le lait maternel. mais la surveillance des transaminases et taux de plaquettes peut être nécessaire

Classification de Thomas Hale développée en 2006

L1 : médicaments les plus sûrs, (SAFEST) ont été pris par un grand nombre de femmes allaitantes sans augmentation observée des effets indésirables chez le nourrisson. Les études contrôlées chez les femmes qui allaitent ne démontrent aucun risque pour le nourrisson, et la possibilité de nuire au nourrisson est écartée, ou le produit n'est pas biodisponible par voie orale chez un nourrisson.

L2 : médicaments plus sûrs (SAFER) Médicaments qui ont été étudiés chez un nombre limité de femmes allaitantes sans augmentation des effets indésirables chez le nourrisson. Et / ou la preuve d'un risque démontré qui est susceptible de suivre l'utilisation de ce médicament chez une femme allaitante est écarté.

L3 : modérément sécuritaire: drogues pour lesquelles il n'existe pas d'études contrôlées chez les femmes allaitantes; Cependant, le risque d'effets indésirables pour le nourrisson allaité est possible, ou des études contrôlées montrent seulement des effets néfastes non menaçants importants. Les médicaments ne devraient être donnés que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le nourrisson. (Les nouveaux médicaments qui n'ont pas de données publiées sont automatiquement mis dans cette catégorie, Indépendamment de la sécurité qu'ils peuvent être.)

L4 : possiblement dangereux: preuve positive de risque pour un nourrisson allaité ou pour la production de lait maternel, mais les avantages de l'utilisation chez les mères qui allaitent peuvent être acceptables malgré le risque pour le nourrisson (par exemple, si le médicament est nécessaire dans une situation engageant le pronostic vital ou une maladie grave pour laquelle des médicaments plus sûrs ne peuvent être utilisés ou sont inefficaces).

L5 : contre-indiqué : Risque significatif et documenté pour le nourrisson. Le médicament ne doit pas être utilisé car le risque l'emporte sur tout avantage possible.

Cas de la Codéine :

La quantité de codéine ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit (en mg/kg) jusqu'à 7% de la dose maternelle (calcul effectué sur un petit effectif).

La codéine est métabolisée en morphine. L'enfant allaité reçoit donc de la codéine et de la morphine via le lait.

- Lors de traitements brefs en suites de couches, à raison en moyenne de 4 prises de 60 mg de codéine, les concentrations plasmatiques de morphine chez les enfants allaités, peuvent atteindre 20 % des concentrations analgésiques pédiatriques de morphine.
- Quelques effets transitoires (**cyanose et/ou apnée, bradycardie**) ont été rapportés chez des nouveaux-nés allaités dans la 1^{ère} semaine de vie par des mères traitées.
- Un nouveau-né est décédé à 13 jours de vie d'une intoxication à la morphine. La mère a reçu 120 mg de codéine le lendemain de l'accouchement, puis 60 mg/j les 2 semaines suivantes (la dose est diminuée en raison d'effets indésirables maternels : somnolence, constipation). Les mesures effectuées dans le lait le 10^{ème} jour et dans le plasma de l'enfant en post-mortem, retrouvent des taux de morphine très élevés. La mère a un déterminisme génétique de métaboliseur ultra-rapide de la codéine (augmentation de la formation de morphine). [18]

BIBLIOGRAPHIE

1. Robbins MS, Farmakidis C, Dayal AK, et al. Acute headache diagnosis in pregnant women. A hospital-based study. *Neurology*. 2015;85:1-7
2. Granella F et al, Migraine without aura and reproductive life events : a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 1993.
3. Sance G et al, Course of migraine during pregnancy and post partum : prospective study. *Cephalalgia* 2003
4. Jean MARIMBERT, lettre de pharmacovigilance de l'Afssaps, , Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6^{ème} mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration.
5. Olesen C, Steffensen FH, Sørensen HT, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache*.2000;40:20-24
6. Nezvalová-Henriksen K, MS; Olav Spigset, Hedvig Nordeng, Triptans Exposure During Pregnancy And The Risk Of Major Congenital Malformations And Adverse Pregnancy Outcomes: Results From The Norwegian Mother And Child Cohort Study. *Headache* 2010.
7. Ephross SA¹, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. *Headache*. 2014 Jul-Aug;54(7):1158-72. doi: 10.1111/head.12375. Epub 2014 May 7.
8. Maggioni F, Alessi C, Maggino T, Zanchin G. Headache during pregnancy. *Cephalalgia* 1997; 17:765±9
9. Manzoni GC, Farina S, Granella F, Al[®]eri M, Bisi M. Classic and common migraine. Suggestive clinical evidence of two separate entities. *Funct Neurol* 1986; 1:112±22.
10. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia* 1995; 15:140±4

11. F Granella, G Sances , E Pucci, RE Nappi, N Ghiotto & G Nappi Migraine with aura and reproductive life events: a case control Study Cephalalgia,2000,20, 701-707
12. G.Géraud N.Fabre, M.Lantéri-Minet, D.Valade Les céphalées en 30 leçons.ELSEVIER MASSON
13. MacGregor EA contraception and headache.Headache 2013 ; 53(2) :247-76
14. Loder EW, Buse DC,Globus JR, headache as a side effect of combination oestrogen-progestin oral contraceptive : a systematic review.Am J Obstetri Gynecol 2005 193(3Pt1) :636-49
15. Aegidius K, Zwart JA, Hagen K et al. Oral contraceptives and increased headache prevalence : the Head-HUNT study. Neurology 2006 ; 66(3) :349-53
16. Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E et al. Hormonal contraception in women with migraine : is progestogen-only contraception a better choice ? Journal Headache Pain 2013 ;14 :66
17. Nappi RE, Sance G, Allais G et al.Effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migrain with aura : a prospective .diary-based pilot study.Contraception 2011 ;83(3) :223-8
18. www.lecrat.fr
19. L.Maitrot-Mantelet, G.plu-Bureau, Contraception chez la femme migraineuse. La lettre du Neurologue. Vol XIX n°3-mars2015 57-62
20. G.plu-Bureau, Hugon-Rodin J, L.Maitrot-Mantelet et al. Hormonal contraceptives and arterial disease : an epidemiological update.Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013 ; 27(1) :35-45
21. CIRTACI (Comité interdisciplinaire de Recherche et de Travail sur les Agents de Contraste en Imagerie)- Fiche de recommandation pour la pratique clinique Produits de contraste et grossesse
22. 12. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2013;27: 791-802.

23. Cogan R, Spinnato JA. Pain and discomfort thresholds in late pregnancy. *Pain*. 1986;27:63-68.
24. 14. Carvalho B, Angst MS, Fuller AJ, et al. Experimental heat pain for detecting pregnancy-induced analgesia in humans. *Anesth Analg*. 2006;103:1283-1287.
25. 15. Dawson-Basoa M, Gintzler AR. Gestational and ovarian sex steroid antinociception: synergy between spinal and dopaminergic systems. *Brain Res*. 1998;794:61-67
26. YS Gordoliani, H Foerhenbach, A-M Dion, M Lahutte. Risques liés à l'exposition d'une grossesse aux rayonnements ionisants. *J Radiol* 2005 ;86-601-6
27. Liu S, Joseph KS, Liston RM, et al. Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011;118(5):987-94
28. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1122-31
29. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):402-10
30. Mattar F, Sibai BM. Prevention of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23(1):58-64
31. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(2):307-12
32. Hart LA, Sibai BM. Seizures in pregnancy: epilepsy, eclampsia, and stroke. *Semin Perinatol* 2013;37(4):207-24
33. Brewer J, Owens MY, Wallace K, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(6):468e1-6

34. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2017 Risk factors analysis of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in preeclampsia or eclampsia gravida Jan 25;52(1):40-46. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.01.009.
35. Hind N Moussa MD , Alejandra Elder Ontiveros MD , Ziad A Haidar MDa & Baha M Sibai MD (2015) Safety of anticonvulsant agents in pregnancy. Expert Opinion on Drug Safety
36. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke 2004;35:664-70.
37. Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. Stroke 1993;24:1880-4
38. de Bruijn SF, Stam J, Kappelle LJ. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. CVST Study Group. Lancet 1996;348:1623-5.
39. van den Bergh WM, van DS I, van Gijn J. The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis. Neurology 2005;65:192-6.
40. Rousseaux P, Scherpereel B, Bernard MH, Guyot JF. Acute benign cerebral angiopathy: 6 cases. Presse Med 1983; 12:2163-68 (in French)
41. Singhal AB. Postpartum angiopathy with reversible posterior leukoencephalopathy. Arch Neurol 2004; 61:411-16.
42. Fugate JE, Wijdicks EF, Parisi JE, et al. Fulminant postpartum cerebral vasoconstriction syndrome. Arch Neurol 2012; 69:111-17
43. Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, Harker Rhodes C. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. Arch Gynecol Obstet 2007; 275:67-77.
44. Ruzic Y, Tran-Van D, Omarjee A, Boukerrou M, Winer A. Intracerebral haemorrhage and postpartum cerebral angiopathy associated with the administration of sulprostone and norepinephrine. Ann Fr Anesth Reanim 2012; 31:78-81

45. Freilinger T, Schmidt C, Duering M, Linn J, Straube A, Peters N. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with hormone therapy for intrauterine insemination. *Cephalalgia* 2010; 30:1127–32.
46. Moussavi M, Korya D, Panezai S, Peeraully T, Gizzi M, Kirmani JF. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome in a 35-year-old woman following hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *J Neurointerv Surg* 2011; published online Dec 8. DOI:10.1136/neurintsurg-2011-010122.
47. Soo Y, Singhal A, Leung T, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome with posterior leucoencephalopathy after oral contraceptive pills. *Cephalalgia* 2010; 30:42–45
48. A Ducros, Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11: 906–17
49. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a prospective series of 67 patients. *Brain* 2007; 130:3091–101.
50. Appelez GK, Fleming MC, Sealton S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Vasoconstriction segmentaire cérébrale réversible. *Stroke* 1988; 19: 1159–70.
51. Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, Chang FC, Wang SJ. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? *Neurology* 2006; 67:2164–69
52. Chen SP, Fuh JL, Chang FC, Lirng JF, Shia BC, Wang SJ. Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2008; 63:751–57
53. 31 Arnold M, Camus-Jacqmin M, Stapf C, et al. Postpartum cervicocephalic artery dissection. *Stroke* 2008; 39:2377–79

54. Edlow BL, Kasner SE, Hurst RW, Weigele JB, Levine JM. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2007; 7:203–10
55. Ghia D, Cuganesan R, Cappelen-Smith C. Delayed angiographic changes in postpartum cerebral angiopathy. *J Clin Neurosci* 2011; 18:435–36
56. Ducros A, Fiedler U, Porcher R, Boukobza M, Stapf C, Bousser MG. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke* 2010; 41:2505–11.
57. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 2011; 68:1005–12.
58. Call GK, Fleming MC, Sealfon S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988; 19:1159–70
59. Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, Calabrese LH. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long-term followup. *Arthritis Rheum* 2002; 47:662–69
60. Marder CP, Donohue MM, Weinstein JR, Fink KR. Multimodal imaging of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a series of 6 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; published online March 15. DOI:10.3174/ajnr.A2964
61. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, et al. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2010; 67:648–56.
62. Headache classification subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004; 24:1–160.
63. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146:34–44

64. Schievink WI, Wijdicks EF, Meyer FB, Sonntag VK. Spontaneous intracranial hypotension mimicking aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2001; 48:513–17
65. Kirton A, Diggle J, Hu W, Wirrell E. A pediatric case of reversible segmental cerebral vasoconstriction. *Can J Neurol Sci* 2006; 33:250–5327
66. Wang SJ, Fuh JL, Wu ZA, Chen SP, Lirng JF. Bath-related thunderclap headache: a study of 21 consecutive patients. *Cephalalgia* 2008; 28:524–30
67. Marder CP, Donohue MM, Weinstein JR, Fink KR. Multimodal imaging of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a series of 6 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; published online March 15. DOI:10.3174/ajnr.A2964.
68. Zuber M, Touze E, Domingo V, Trystram D, Lamy C, Mas JL. Reversible cerebral angiopathy: efficacy of nimodipine. *J Neurol* 2006; 253:1585–88.
69. Lu SR, Liao YC, Fuh JL, Lirng JF, Wang SJ. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. *Neurology* 2004; 62:1414–16
70. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, et al. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2010; 67:648–56.
71. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 2011; 68:1005–12.
72. Pattent M, Kittner SJ, Pregnancy and Stroke Current Neurolo Neurosc Rep 2003 jan 3(1) 27-31
73. Chant H, McCollum C. Stroke in young adults: the role of paradoxical embolism. *Thromb Haemost* 2001;85:22–9
74. Lei Chen, Wenjun Deng, Thomas R Wickham, David McMullin D, Lo Eng H, Ferdinando S Buonanno, Mingming Ning **Clinical Characteristics of PFO Stroke in Pregnancy** *Stroke* February 2015, Volume 46, Issue Suppl 1
75. Romero JR, Frey JL, Schwamm LH, et al. Cerebral ischemic events associated with ‘bubble study’ for identification of right to left shunts. *Stroke* 2009;40:2343–8

76. James AH, Brancazio LR, Price T. Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:49–57
77. Wilson AM, Boyle AJ, Fox P. Management of ischaemic heart disease in women of child-bearing age. *Intern Med J* 2004;34:694–7
78. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005;106:509–16
79. Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. *Stroke* 2000;31:2948–51
80. Borelli P, Baldacci F, Nuti A, et al. Postpartum headache due to spontaneous cervical artery dissection. *Headache*. 2011;51: 809–813
81. Egilius L. H. Spierings, MD, PhD* and Thomas D. Sabin, MDw, De Novo Headache During Pregnancy and Puerperium, *The Neurologist* Volume 21, Number 1, January 2016
82. 20. Goldszmidt E, Kern R, Chaput A, et al. The incidence and etiology of postpartum headaches: a prospective cohort study. *Can J Anesth*. 2005;52:971–977
83. Topiramate for migraine prevention in fertile women: Reproductive counseling is warranted. Viana and Al. *Cephalalgia*. 2014
84. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) *Cephalalgia* 33(9) 629–808 International Headache Society 2013
85. 14. Falardeau J, Lobb BM, Golden S, et al. The use of
86. Acetazolamide during pregnancy in intracranial Hypertension patients. *J Neuroophthalmol*. 2013; 33:9–12.15.
87. Lee AG, Pless M, Falardeau J, et al. The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hyper-tension during pregnancy. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:855–859

88. Schürks M¹, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. [BMJ](#). 2009 Oct 27;339:b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914.
89. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC et al. Risk of ischemic stroke in people with migraine :systematic review and metanalysis of observational studies *BMJ* 2005.330(7482) :63
90. C L Chang, Michael Donaghy, Neil Poulter, . Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999 ;318(7175) :13-8
91. Z. Chakhtoura, Marianne Canonico, Anne Gompel, Jean-Christophe Thalabard, Pierre-Yves Scarabin and Geneviève Plu-Bureau Progestogen-Only Contraceptives and the Risk of Stroke A Meta-Analysis *Stroke*. 2009;40:1059-1062.
92. Evelyne Guégan-Massardier Neurologie CHU Rouen, Céphalées au cours de la grossesse et du post partum, Diplôme Universitaire Céphalées Migraine
93. S Bidot, V Biousse, M-G Bousser, Hypertension intracranienne idiopathique- *EMC Neurologie*, Volume11-n°1- Janvier 2014
94. A. KESLER, MD* and M. KUPFERMINC, Idiopathic Intracranial Hypertension and Pregnancy. *CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY* Volume 56, Number 2, 389-396
95. Ducros A, Fiedler U, Porcher R, Boukobza M, Stapf C, Bousser MG. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke* 2010; 41:2505-11



بلاغ صحفي

الأربعاء 31 غشت 2016

اجتماع موسع للجنة الوطنية الاستشارية لليقظة الدوائية اللجنة توصي بإجراءات وتدابير خاصة باستعمال دواء الصرع "فالبروات الصوديوم"

في إطار التتبع واليقظة والحرص على صحة وسلامة المواطنين والمواطنات، وتفعيلا للاستراتيجية الوطنية لليقظة الدوائية، وبناء على آخر التقارير الدولية حول إعادة تقييم الأدوية المحتوية على مادة "فالبروات الصوديوم"، عقدت وزارة الصحة أمس الثلاثاء 30 غشت 2016 اجتماعا موسعا للجنة الوطنية الاستشارية لليقظة الدوائية لتدارس المستجدات الوطنية والدولية حول استعمال الأدوية المحتوية على مادة "فالبروات الصوديوم".

وأكد أعضاء اللجنة، وهم من ذوي الاختصاص، أن هذه الأدوية تعتبر أدوية مرجعية وأساسية لعلاج حالات الصرع والاضطراب الثنائي القطب، وتستعمل كعلاج في كل دول العالم، لأزيد من نصف قرن. كما أن لها، وككل الأدوية، أعراضا جانبية، تؤدي في بعض الحالات إلى تشوهات الجنين عند المريضات اللواتي يخضعن لهذا العلاج ضد داء الصرع.

وبناء على ذلك أوصى الحاضرون ف هذا الاجتماع باتخاذ مجموعة من الإجراءات التي يجب احترامها سواء من طرف مهنيي الصحة أو من قبل مستعملي هذه الأدوية المحتوية على مادة "فالبروات الصوديوم"، وفي مقدمة هذه الإجراءات:

- عدم وصف الأدوية المحتوية على مادة "فالبروات الصوديوم" بالنسبة للبنات والمراهقات والنساء اللواتي يسمح لهن سنهن بالحمل (سن الخصوبة) والنساء الحوامل إلا في حالة عدم فعالية الأدوية البديلة.
- أما في حالة ضرورة استعمال الأدوية المحتوية على مادة "فالبروات الصوديوم" عند النساء اللواتي يسمح لهن سنهن بالحمل (سن الخصوبة)، فيجب استعمال موانع الحمل الناجعة بعد استشارة الطبيب.

- وبالنسبة للنساء اللواتي تستعملن الأدوية المحتوية على مادة "فالبروات الصوديوم" واللواتي تتوقعن حملا أو ترغبن في الإنجاب، فيجب عليهن استشارة الطبيب المعالج من أجل استبدال هذه الأدوية بأدوية أخرى بديلة لمواصلة الحمل.
- أما بالنسبة للنساء الحوامل اللواتي تستعملن الأدوية المحتوية على مادة "فالبروات الصوديوم" فيجب عليهن استشارة طبيب مختص، واتباع مراقبة قبلية وبعديّة للحمل.
- وفي حالة استبدال الأدوية المحتوية على مادة "فالبروات الصوديوم" بأدوية أخرى بديلة، يتوجب عدم توقيف استعمال هذه الأدوية بشكل مفاجئ.

وعليه، ووعيا بمسؤوليتها تجاه صحة وسلامة المواطنين والمواطنات، فإن وزارة الصحة، تتبع مع منظمة الصحة العالمية واللجنة الوطنية الاستشارية لليقظة الدوائية جميع المستجدات المرتبطة باستعمال الأدوية المحتوية على مادة "فالبروات الصوديوم" وأثارها الجانبية كما هو الحال بالنسبة لجميع الأدوية. وستوافي الرأي العام الوطني بكافة المستجدات وتتخذ الإجراءات اللازمة في حينها.

كما أن وزارة الصحة ستقوم بحملة تحسيسية وتوعوية حول استعمال الأدوية المحتوية على مادة "فالبروات الصوديوم" لعلاج داء الصرع وأثارها الجانبية لفائدة الأطر الطبية وبصفة خاصة النساء المعنيات.

وتجدر الإشارة إلى أن الاجتماع الموسع للجنة الوطنية الاستشارية لليقظة الدوائية تميز بحضور رئيس الهيئة الوطنية للطبيبات والأطباء، رئيس الهيئة الوطنية للصيادلة، رئيس العصبة المغربية ضد داء الصرع، رئيس الجمعية المغربية للأطباء النفسيين، رئيس الجمعية الملكية المغربية للولادة، ممثلي الجمعية المغربية لأمراض الجهاز العصبي والجمعية المغربية للعلوم الطبية، مدراء وممثلي المراكز الاستشفائية الجامعية بالمغرب، ممثلي مفتشية المصالح الصحية للقوات المسلحة الملكية، مديرة المركز الوطني لليقظة الدوائية الى جانب عدد من الأطباء الأخصائيين في أمراض النساء والتوليد، الصحة النفسية وطب الأطفال.