



PRISE D'ACIDE VALPROÏQUE PENDANT LA
GROSSESSE
ET
TROUBLES ENVAHISSANTS DU DÉVELOPPEMENT



Ophélie MANIER

Floriane SANZ



INTRODUCTION

Exposition du problème

- C'est en 2008 et 2011 que l'équipe de l'Unité de Dépistage et du CRA rencontre deux enfants d'une même fratrie pour bilan diagnostique de trouble du développement.
- Leur maman est suivie pour épilepsie généralisée idiopathique depuis l'âge de 18 ans et traitée avec succès par Dépakine.
- Ce traitement a été maintenu pendant les deux grossesses à une dose de 1000 mg/j.
- Un traitement de supplémentation en acide folique a alors été instauré.
- Les deux enfants ont été allaités par leur maman, pendant un mois pour la petite Julie et pendant 10 mois pour son frère.

Exposition du problème



- **Confrontés à cette situation, nous nous proposons de faire une revue de la littérature sur l'état actuel des connaissances sur la prise de Dépakine pendant la grossesse et le risque d'émergence de troubles envahissants du développement pour l'enfant à venir.**



VIGNETTES CLINIQUES:
LES CAS D'Arthur ET Julie

Arthur né le 19/11/2005

- L'unité de dépistage est sollicitée par les parents de Arthur pour porter un diagnostic sur les troubles de développement de leur enfant.

- Celui-ci est alors âgé de 2 ans et 10 mois et présente un retard de développement avec des troubles de la relation, des mouvements stéréotypés, une absence de jeux symboliques et un retard de langage

- Antécédents familiaux:
 - La sœur aînée d'Arthur est suivie pour un retard de langage en orthophonie et en thérapie de groupe au CMPEA de Vire
 - Un oncle paternel présente un retard mental et travaille en CAT

Arthur né le 19/11/2005 (suite)

- Grossesse et accouchement:
 - Outre la poursuite de Dépakine pendant la grossesse, celle-ci a été marquée par un stress maternel important en raison de difficultés dans l'entreprise familiale
 - Suivi médical et échographies normales
 - Naissance à 37 SA et transfert en néonatalogie à Caen pour une détresse respiratoire (hospitalisation de 9 jours).

- Développement psychomoteur:
 - Pas de trouble du tonus. Acquisition tardive de la marche à 20 mois
 - Absence de pointage proto-impératif et proto-déclaratif avant 2 ans
 - Absence de développement du langage à 18 mois

Arthur né le 19/11/2005 (suite)

- Grossesse et accouchement:
 - Outre la poursuite de Dépakine pendant la grossesse, celle-ci a été marquée par un stress maternel important en raison de difficultés dans l'entreprise familiale
 - Suivi médical et échographies normales
 - Naissance à 37 SA et transfert en néonatalogie à Caen pour une détresse respiratoire (hospitalisation de 9 jours).

- Développement psychomoteur:
 - Pas de trouble du tonus. Acquisition tardive de la marche à 20 mois
 - Absence de pointage proto-impératif et proto-déclaratif avant 2 ans
 - Absence de développement du langage à 18 mois

Arthur né le 19/11/2005 (suite)

- Observation clinique le 29/09/2008:
 - Trouble de la relation avec fuite du regard (celui-ci semble toutefois s'améliorer avec les personnes familières)
 - Mouvements stéréotypés des mains
 - Absence de pointage
 - Intéressé par le chant. Mémoire des mélodies. Commence à répéter quelques mots de chansons

- Bilan organique:
 - ORL, ophtalmologique normaux.
 - EEG normal
 - Caryotype avec recherche d'X fragile normal

Arthur né le 19/11/2005 (suite)

- Consultation neuro-pédiatrique:
 - Examen clinique sans particularité à l'exception d'une petite proéminence crânienne au niveau de la suture sagittale des os frontaux, sans caractère pathologique.

- CARS:
 - 41 avec 9 items côtés à 3 ou plus. Ceci correspond à des signes autistiques d'intensité sévère selon la grille mais la clinique est en faveur d'un autisme d'intensité moyenne.

- Bilan psychomoteur:
 - Retard dans les différents champs d'investissement en lien avec des difficultés sur le plan de la communication et de la relation.

- Diagnostic:
 - Syndrome autistique d'intensité moyenne.

Arthur né le 19/11/2005 (suite)

- Prise en charge mise en place:
 - Accompagnement éducatif et comportemental (méthode ABA), 1h 5 fois par semaine, à domicile
 - Suivi orthophonique
 - Scolarisation à mi-temps et accompagnement par une AVS, formée à la méthode ABA
 - Proposition de prise en charge en psychomotricité
 - Soutien parental

- Seconde évaluation d'Arthur au CRA 2 ans plus tard. Arthur est alors âgé de 4 ans et 10 mois.

Julie née le 31 /08/2004

- Julie rencontre l'équipe du CRA en 2011 alors qu'elle est âgée de 7 ans, pour bilan diagnostic d'un retard de langage et trouble du comportement.

- Situation au moment du bilan:
 - Scolarisée en CP avec présence d'une AVS 12 heures par semaine.
 - Prise en charge en orthophonie une fois par semaine depuis 2008.

- Grossesse et accouchement:
 - Echographies anténatales normales
 - Amniocentèse en raison d'une anomalie du bilan sanguin maternel (T21). Caryotype normal.
 - Naissance à 37 SA.
 - Premiers mois marqués par un bébé qui dormait beaucoup et des difficultés d'allaitement.

Julie née le 31 /08 /2004 (suite)

- Développement psychomoteur:
 - Tonus normal. Acquisition légèrement tardive de la marche à 20 mois
 - Pointage proto-déclaratif avant 2 ans
 - Jeux de faire-semblant à partir de 3-4ans
 - Absence d'apparition du langage entre 2 et 3 ans
 - Lecture de l'alphabet à partir de 3 ans
 - Utilisation du « je » à partir de 6 ans, parfois incorrecte

- Observation clinique le 6/10/2011, Julie est alors âgée de 7 ans et 1 mois:
 - Evitement du regard, phases minimales de retrait et parfois capacité importante à écarter l'adulte de la relation
 - Réponses émotionnelles parfois inadaptées
 - Jeux d'imitation appropriés à son âge
 - Absence de mouvements stéréotypés et d'intérêts restreints

Julie née le 31 /08 /2004 (suite)

- Bilan organique:
 - ORL et ophtalmologiques normaux
 - EEG normal
 - Caryotype normal

- Consultation neuro-pédiatrique:
 - Petit prognathisme et discrète plagiocéphalie latérale postérieure, pouvant évoquer des anomalies décrites lors de l'exposition à la Dépakine du fœtus pendant la grossesse.
 - Pas d'autre anomalie.

- CARS:
 - 22: zone non autistique

Julie née le 31 /08 /2004 (suite)

- ADI:
 - Seules 2 aires positives sur 4: « socialisation » et « début des anomalies avant l'âge de 3 ans ». Cela écarte le diagnostic d'autisme infantile.

- Bilan psychométrique:
 - Fonctionnement cognitif très hétérogène avec échelle verbale la situant dans la zone très faible de sa classe d'âge
 - Hétérogénéité dans le raisonnement perceptif

- Bilan orthophonique:
 - Dysphasie réceptive avec d'importants troubles de la compréhension, un très faible stock lexical et un trouble de l'encodage syntaxique.

- Bilan psychomoteur:
 - Bonnes compétences en motricité fine, globale et faciale
 - Retard dans l'acquisition des repères temporo-spatiaux
 - Tendance à s'isoler

Julie née le 31 /08 /2004 (suite)

□ Diagnostic:

- Le diagnostic de syndrome d'Asperger ou d'autisme infantile est écarté
- Le diagnostic retenu est celui de dysphasie réceptive associée à un retard de développement psycho-affectif se traduisant par une difficulté de régulation de ses émotions.

□ Prise en charge:

- Poursuite de la rééducation orthophonique à raison de deux séances par semaine
- Aménagements scolaires
- Soutien psychothérapeutique
- Soutien parental.



PRESENTATION THÉORIQUE

Agents tératogènes impliqués dans les TED

- Rubéole maternelle
- Alcool
- Thalidomide
- Acide valproïque
- Misoprostol

Rappels sur l'acide valproïque

□ Indications chez l'adulte :

- Traitement des épilepsies généralisées
- Traitement des épilepsies partielles

□ Effets tératogènes décrits :

- *Malformations* : cardiopathies, anomalies de fermeture du tube neural, fentes labiopalatines, craniosténoses, malformations rénales, dysmorphies faciales
- *Aspect neurocomportemental* : diminution du QI global (QI verbal ++), augmentation des TED

□ Avis du CRAT : « l'acide valproïque est fortement déconseillé tout au long de la grossesse »

Pourquoi certaines patientes prennent-elles de la Dépakine pendant la grossesse ?

□ F. PILLON, « Épilepsie, anti-épileptiques et grossesse », Actualités pharmaceutique n°497, Juin 2010 et S. DUPONT, « Particularités de la prise en charge de la femme épileptique (contraception, grossesse) », Presse Med., 40, 279-286, 2011

□ Risques de l'épilepsie sur la grossesse :

- Traumatisme obstétrical (si chute pendant la crise)
- Accouchement prématuré
- Mort foétale (si état de mal tonico-clonique généralisé)

□ Si la tentative de remplacement de la Dépakine par un autre anti-épileptique moins tératogène se solde par un échec, il faut donc évaluer la balance bénéfique/risque, et parfois poursuivre le traitement par Dépakine en utilisant la dose minimale efficace et en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j (www.has.fr).

□ Aux USA, l'acide valproïque est classé en catégorie D (médicaments dont les risques sur la grossesse sont prouvés, mais qui peuvent être utilisés dans certaines situations où les bénéfices pour la mère dépassent les risques pour le fœtus)

Épidémiologie

- www.lecrat.org et S. MOORE, P. TURNPENNY, A. QUINN, S. GLOVER, D. LLOYD, T. MONTGOMERY, J. DEAN « A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsivant syndromes », J. Med. Genet., 37, 489-497, 2000
- **Augmentation des troubles envahissants du développement avec une fréquence de 6 à 9 % chez les enfants exposés in utero à l'acide valproïque** contre moins de 0,5 % dans la population témoin
- **Réduction du QI verbal d'une dizaine de points** en moyenne chez les enfants exposés in utero, en mono ou en polythérapie, et suivis jusqu'à l'âge de 10 ans environ:
 - 20 à 40 % des enfants exposés ont un QI verbal inférieur à 80
 - Le recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique est 2 à 6 fois plus fréquent chez ces enfants.
- **La période à risque concerne toute la grossesse.**
- La présence, dans la fratrie, d'un enfant déjà atteint d'une anomalie liée à l'acide valproïque est un facteur de risque supplémentaire de récurrence.

Période d'exposition

- T. ARNDT, C. STODGELL, P. RODIER, « *The teratology of autism* », International Journal of Developmental Neuroscience, 23, 189-199, 2005 et D. DUFOUR-RAINFRAY, P. VOUREC'H, S. TOURLET, D. GUILLOTEAU, S. CHALON, C. ANDRES, « Fetal exposure to teratogens : evidence of genes involved in autism », Neuroscience and Behavioral Reviews, 35, 1254-1265, 2011
- La période d'exposition à l'acide valproïque ayant des effets tératogènes est difficile à cibler compte tenu du fait que le traitement est pris, en règle général, tout au long de la grossesse.
- Cependant, les malformations constatées chez des enfants exposés indiquent que la **période concernée est celle de la fermeture du tube neural (20 à 30^e jour d'aménorrhée)**

Possibles mécanismes d'action

- Plusieurs études ont été réalisées, notamment à partir de modèles animaux.

- T. ARNDT, C. STODGELL, P. RODIER, « *The teratology of autism* », *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23, 189-199, 2005 et H. OLLAT, « Neurobiologie de l'autisme », *Neuropsychiatrie, Tendances et Débats*, 5, 27-34, 1999 et D. DUFOUR-RAINFRAY, P. VOURC'H, S. TOURLET, D. GUILLOTEAU, S. CHALON, C. ANDRES, « Fetal exposure to teratogens : evidence of genes involved in autism », *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 35, 1254-1265, 2011

- Modifications dans l'expression de nombreux gènes, notamment impliqués dans le développement cérébral:
 - Trouble précoce du métabolisme de la sérotonine qui perturbe la synaptogénèse dans le cortex cérébral.
 - Perturbation de la réponse au stress oxydatif
 - Perturbation de la balance prolifération/apoptose
 - Perturbation de la différenciation neuronale, des connexions synaptiques et de la transmission neuronale
 - Perturbation de l'angiogénèse et de la réponse à l'hypoxie

Littérature

- Les principales études concernant l'exposition fœtale à l'acide valproïque et le risque de TED.

<p><u>Études de cas</u></p>	<p>« Fetal valproate syndrome: clinical and neurodevelopmental features in two sibling pairs », Christianson et al., 1994</p> <p>« A male with fetal valproate syndrome and autism », Williams and Hersh, 1997</p> <p>« Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association », Williams et al., 2001</p>
<p><u>Principale étude épidémiologique</u></p>	<p>« A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsivant syndromes », Moore et al., 2000</p>

Littérature (suite)

- Caractéristiques cliniques des enfants autistes exposés in-utéro à l'acide valproïque:

<u>Malformations:</u>	
Crâne	Christianson et al., 1994; Williams and Hersh, 1997; Williams et al., 2001
Yeux	Christianson et al., 1994; Williams and Hersh, 1997; Williams et al., 2001
Nez	Christianson et al., 1994; Moore et al., 2000; Williams et al., 2001
Philtrum	Christianson et al., 1994; Williams and Hersh, 1997; Williams et al., 2001
Lèvres	Christianson et al., 1994; Williams and Hersh, 1997; Williams et al., 2001
Oreilles	Christianson et al., 1994; Dean et al., 2002; Moore et al., 2000; Williams and Hersh, 1997; Williams et al., 2001
Membres	Dean et al., 2002; Moore et al., 2000; Williams and Hersh, 1997; Williams et al., 2001
<u>Troubles du développement:</u>	
Retard de langage	Christianson et al., 1994; Dean et al., 2002; Williams and Hersh, 1997; Williams et al., 2001
Retard mental	Christianson et al., 1994; Landgren et al., 2010; Rasalam et al., 2005

Littérature (suite)

- Caractéristiques physiques, comportementales et neuropathologiques observés chez différents animaux exposés in-utéro à l'acide valproïque:

<p><u>Comportements autistiques:</u></p> <p>Interaction sociale: diminuée, latence augmentée</p> <p>Activités répétitives et stéréotypées: augmentées</p>	<p>Dufour-Rainfray et al., 2010; Markram et al., 2008, Roullet et al., 2010; Schneider and Przewlocki, 2005; Schneider et al., 2008</p> <p>Markram et al., 2008; Schneider and Przewlocki, 2005; Schneider et al., 2008</p>
<p><u>Malformations:</u></p> <p>Crâne et oreilles atrophiés</p>	<p>Dufour-Rainfray et al., 2010</p>
<p><u>Aspects neuropathologiques:</u></p> <p>Apoptose</p> <p>Neurotransmission sérotoninergique</p>	<p>Yokum et al., 2008</p> <p>Dufour-Rainfray et al., 2010; Narita et al., 2002 (...)</p>

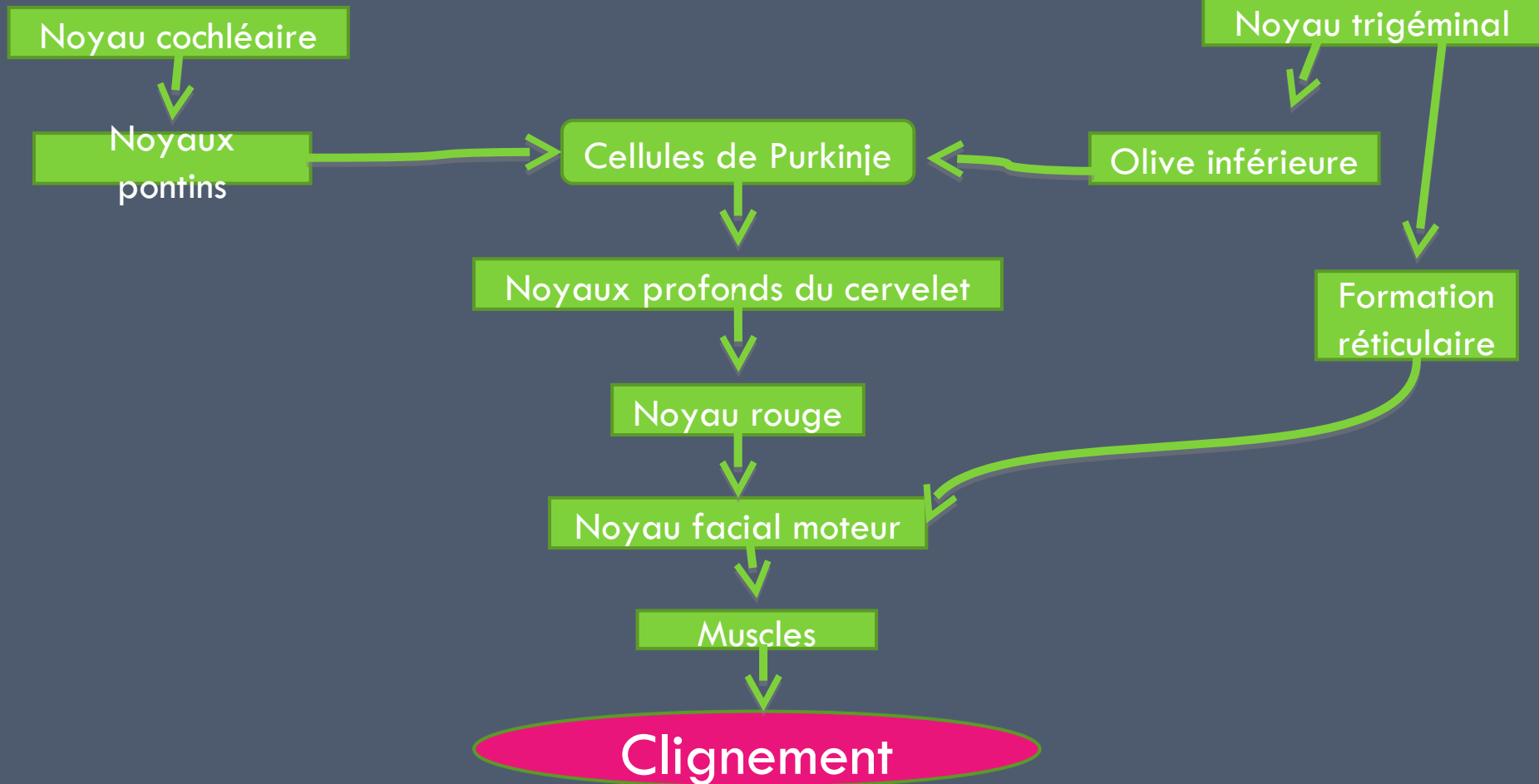
Etude : le clignement pavlovien

- T. ARNDT, C. STODGELL, P. RODIER, « *The teratology of autism* », International Journal of Developmental Neuroscience, 23, 189-199, 2005
- L'étude analyse le clignement pavlovien chez différentes catégories de population afin de déterminer s'il existe des similitudes dans les réponses d'enfants autistes et dans celles de rats exposés in utero au VPA
- Principe du test :
 - deux signaux : un stimulus conditionné (CS) = un son et un stimulus non conditionné (US) = un souffle d'air dans les yeux
 - initialement, seul le US provoque un clignement
 - en associant les deux signaux de manière répétée, les sujets apprennent à les associer et clignent des yeux dès le CS

Etude : le clignement pavlovien (suite)

CS

US



Etude : le clignement pavlovien (suite)

❑ Critères analysés :

- ❑ Vitesse d'acquisition
- ❑ Vitesse d'extinction
- ❑ Timing et amplitude de la réponse

❑ Résultats :

- * Chez les enfants autistes par rapport au groupe contrôle :
 - vitesses plus rapides d'acquisition et d'extinction
 - pas de corrélation des vitesses avec l'âge
 - timing des clignements beaucoup moins précis, plus intenses, avec parfois un double clignement
- * Chez les rats exposés au VPA in utero :
 - timing peu précis des clignements, plus intenses

Etude : le clignement pavlovien (suite)

❑ Anomalies retrouvées dans les cerveaux de patients autistes

(d'après Williams en 1980, Ritvo en 1986, Bauman et Kemper en 1994, Bailey en 1998)

- réduction du nombre de cellules de Purkinje dans le cervelet
- réduction du nombre de cellules granulaires du cervelet
- diminution de la taille des noyaux profonds du cervelet

❑ Toujours en cours d'étude.

Conclusion

- L'effet tératogène de l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse est indéniable.
- Cependant, d'autres facteurs entrent en ligne de compte dans l'émergence des troubles envahissants du développement et des troubles du langage, comme les facteurs environnementaux (stress, infections virales...) ou les facteurs génétiques.
- Le peu d'alternative thérapeutique pour la maman atteinte d'une maladie épileptique limite les possibilités de prévention. Lors de la nécessité de maintenir le traitement, cette dernière repose sur la supplémentation en acide folique et le fait de privilégier un allaitement artificiel

Pistes de réflexion...

- Type de causalité entre la prise d'acide valproïque pendant la grossesse et le diagnostic d'autisme chez l'enfant : linéaire, multifactorielle, circulaire ?
- Faut-il mettre en place un suivi particulier des enfants exposés in utero au VPA afin de permettre un dépistage précoce ?
- Comment se construit la parentalité au cours de ces grossesses à risque ?
- Question de la culpabilité maternelle, quelle prise en charge ?

Bibliographie

- www.lecrat.org
- www.has.fr
- F. PILLON, « Épilepsie, anti-épileptiques et grossesse », Actualités pharmaceutique n°497, Juin 2010
- S. DUPONT, « Particularités de la prise en charge de la femme épileptique (contraception, grossesse) », Presse Med., 40, 279-286, 2011
- T. ARNDT, C. STODGELL, P. RODIER, « The teratology of autism », International Journal of Developmental Neuroscience, 23, 189-199, 2005
- H. OLLAT, « Neurobiologie de l'autisme », Neuropsychiatrie, Tendances et Débats, 5, 27-34, 1999
- D. DUFOUR-RAINFRAY, P. VOUREC'H, S. TOURLET, D. GUILLOTEAU, S. CHALON, C. ANDRES, « Fetal exposure to teratogens : evidence of genes involved in autism », Neuroscience and Behavioral Reviews, 35, 1254-1265, 2011
- S. MOORE, P. TURNPENNY, A. QUINN, S. GLOVER, D. LLOYD, T. MONTGOMERY, J. DEAN « A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes », J. Med. Genet., 37, 489-497, 2000