



Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

POLE DES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS



centre de référence
maladies rares
Epilepsies Rares

Les épilepsies chez la femme

La gynécologie au cœur de la prise en charge des maladies chroniques

Pr Vincent Navarro



Unité d'épilepsie, Laboratoire d'EEG
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
Groupe EpiMicro, ICM

Les épilepsies

- Plus de 600 000 patients épileptiques en France
- 50 % de femme; > 100 000 femmes en âge de procréer
- Début à tout âge
- Grande variabilité des étiologies et des profils
- 30 % pharmacorésistance

2 histoires

- Julie 25 ans
- 2 Pertes de connaissance, avec secousses
- EEG: ondes lentes encochées lors de l'hyperpnée
- Valproate de sodium
- Prise de 11 kg en 3 ans, tremblements
- Alice 34 ans
- Crises focales secondairement généralisées
- IRM: hétérotopies nodulaires périventriculaires
- Accouchement : hémorragie sévère de la délivrance
- Thrombopénie, thrombopathie

Diagnostic final : syncope vagale

Diagnostic final : Mutation Filamine 1

Epilepsie cataméniale

- salves de crises rythmées par les cycles menstruels
- **30 % des patientes épileptiques** :
doublement des crises durant une période du cycle : périmenstruelle / périovulatoire / phase lutéale

Traitement de l'épilepsie cataméniale

- Progestérone naturelle (200 mg x 3/j) du 14^e au 28^e jour du cycle, ou prise continue
- Plus l'exacerbation des crises est importante durant la **période prémenstruelle**, plus la progestérone est efficace (plus de la moitié des patientes répondeuses)



The screenshot shows the top navigation bar of the Neurology journal website. It includes a 'Quick Search' section with input fields for 'keyword', 'author', 'year', 'volume', and 'page', along with an 'Advanced Search' link and a 'Search' button. The journal title 'Neurology®' is prominently displayed, followed by the tagline 'THE MOST WIDELY READ AND HIGHLY CITED PEER-REVIEWED NEUROLOGY JOURNAL'. Below this, there are links for 'Home', 'Browse Topics', 'WriteClick™', and 'Current Issue'. At the bottom of the navigation bar, it says 'Institution: PCH AGAM | Sign In as Member'.

Articles **Neurology® 2012;78:1959-1966**

**Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy
A randomized clinical trial**

A.G. Herzog, MD, MSc, K.M. Fowler, RN, MA, S.D. Smithson, BA,
L.A. Kalayjian, MD, C.N. Heck, MD, M.R. Sperling, MD, J.D. Liporace, MD,
C.L. Harden, MD, B.A. Dworetzky, MD, P.B. Pennell, MD and J.M. Massaro,
PhD for the Progesterone Trial Study Group

Contraception orale et épilepsie

- Effet opposé des hormones sur l'épilepsie:
 - Les estrogènes : pro-épileptiques
 - La progestérone : anti-épileptique
- Effet variable des MAE sur la contraception orale
 - **Diminution de l'efficacité**: les inducteurs enzymatiques
 - 1^{ere} génération (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne)
 - Nouvelle génération (oxcarbamazépine, eslicarbamazépine, topiramate > 200mg/j)
 - **Sans effet** : Valproate et molécule de nouvelle génération (lamotrigine, levetiracetam, zonisamide, lacosamide)

Contraception orale et épilepsie

- Effet de la CO sur les MAE !

Lamictal

- CO (uniquement l'éthinyl estradiol) induit le catabolisme du LTG par la voie du N2-glucuronide
- Chute de ~50% (plus de 150 % en fin de grossesse)
- Fluctuation rapide (remontée des taux à l'arrêt d'une CO discontinue)
- Adaptation à prévoir, en cas d'introduction ou modification d'une CO, chez une patiente équilibrée sous lamictal

Epilepsie et grossesse

Risques chez la mère:

Augmentation de la fréquence des crises

- *Rare (15%) :*
 - Fréquence diminuée: 12%; inchangée: 70 %
 - 66% des patientes sans crise durant γ
- *Liée à l'augmentation du catabolisme des MAE (Lamictal++, Keppra):* surtout au 2e et 3e trimestre
⇒ intérêt de dosages sanguins et d'adaptation posologique régulière
- *Liée à un sevrage d'un/des traitements:*
grave (crises généralisées, état de mal épileptiques)

Epilepsie et grossesse

Risques chez le foetus

- Liés aux crises de la mère:
 - Crises partielles simples: aucune conséquence
 - Crises partielles complexes: risque de chute et de **trauma abdominal**
 - Crises généralisées: risque de chute et de trauma; et **d'hypoxie** (apnée de la mère)
- Liés aux traitements antiépileptiques:
 - **Tératogénicité**
 - **Retard cognitif des enfants**
 - **Manifestations de sevrage à la naissance**

Epilepsie et grossesse

Risques chez le foetus

- Manifestations de sevrage à la naissance

Surtout avec les BZD, à fortes doses, lors du dernier mois de grossesse

⇒ Surveillance en néonatalogie durant 24h-48h

Foetotoxicité

Risques chez le foetus

- **Malformations congénitales:**
 - Anomalies de fermeture du tube neural
 - Hypospadias
 - Anomalies cardiaques
 - Fentes palatines
- **Retard de croissance *in utero***
- **Dysmorphie**

Foetotoxicité

Risques chez le foetus

- Tératogénicité:

Dépend de la molécule:

- la moins foetotoxique: lamotrigine (2%)

- la plus foetotoxique: valproate de sodium (VPA)

Dépend de la dose:

VPA >750 mg: 5,6 % VPA > 1500 mg: 24 %

Dépend de l'association à d'autres traitements

Monothérapie: 3,7% Polythérapie: 6% (et si VPA)

Dépend de la période d'exposition : 1er trimestre

Registres de grossesse sur malformations majeures

Table 1. Pregnancy registries major congenital malformations (MCM) monotherapy antiepileptic drug (AED) exposure.

AED	NAAPR <i>n</i> = 4899 Hernandez-Diaz et al. [2012] MCM 3 months after birth % (95% CI) (n)	UK Epilepsy and Pregnancy Register <i>n</i> = 3607 Morrow et al. [2006] MCM 6 weeks after birth % (95% CI) (n)	EURAP <i>n</i> = 4540 Tomson et al. [2011] MCM 12 months after birth % (95% CI) (n); dose
Lamotrigine	2% (1.4–2.8) (31)	3.2% (2.1–4.9) (21)	2.0% (1.19–3.24) (17); <300 mg/day 4.5% (2.77–6.87) (20); ≥300 mg/day
Levetiracetam	2.4% (1.2–4.3) (11)	0% (0.0–14.9) (0)	–
Carbamazepine	3% (2.1–4.2) (31)	2.2% (1.4–3.4) (20)	3.4% (1.11–7.71) (5); <400 mg/day 5.3% (4.07–6.89) (56); ≥400 mg/day to <1000 mg/day 8.7% (5.24–13.39) (18); ≥1000 mg/day
Phenytoin	2.9% (1.5–5.0) (12)	3.7% (1.3–10.2) (3)	–
Valproic acid	9.3% (6.4–13.0) (30)	6.2% (4.6–8.2) (44)	5.6% (3.60–8.17) (24); <700 mg/day 10.4% (7.83–13.50) (50); ≥700 mg/day to <1500 mg/day 24.2% (16.19–33.89) (24); ≥1500 mg/day
Topiramate	4.2% (2.4–6.8) (15)	7.1% (2.0–22.6) (2)	–
Oxcarbazepine	2.2% (0.6–5.5) (4)	–	–
Gabapentin	0.7% (0.02–3.8) (1)	3.2% (0.6–16.2) (1)	–
Zonisamide	0% (0.0–3.3) (0)	–	–
Clonazepam	3.1% (0.4–10.8) (2)	–	–
Phenobarbital	5.5% (2.8–9.7) (11)	–	5.4% (2.51–10.04) (9); <150 mg/day 13.7% (5.70–26.26) (7); ≥150 mg/day
Unexposed	1.1% (0.37–2.6) (5)	3.5% (1.8–6.8) (8)	–

CI, confidence interval; EURAP, International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy; NAAPR, North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry.

Foetotoxicité

- Peu ou pas d'information sur les antiépileptiques plus récents (lacosamide, eslicarbazépine, perampanel)
 - les éviter
 - consulter le site du CRAT

Epilepsie et grossesse

Risques chez le foetus

- **Troubles cognitifs: VPA (et non LTG, CBZ)**
 - Chute du QI (de plus de 9 points)
 - 12 % des enfants sous VPA, versus 1,8 % sans MAE
 - Dose dépendance
- **Troubles autistiques aux fortes doses de VPA:**
 - 47% des enfants avec traits autistiques si VPA en polythérapie,
 - versus 7% en monothérapie

Prescription de Valproate

Restriction de prescription :

- Pour les jeunes filles et femmes en âge de procréer
- Signature d'un accord de soins entre le médecin (uniquement neurologues, psychiatres et pédiatres)
- Indispensable pour la délivrance en pharmacie
- A renouveler tous les ans.

⇒ Objectifs: réévaluer l'indication de VPA, envisager l'arrêt, alerter les patientes des risques

Interdiction durant la grossesse

Place de l'acide folique

Intérêt d'un apport préconceptionnel
et durant la grossesse:

- Pour corriger une éventuelle carence
- Inefficace pour contrecarrer la foetotoxicité d'un traitement
- Dose ? : 5 mg/j ou 0,4 mg/j
- Durée ? : 3 premiers mois ou toute la grossesse

Registre EURAP

European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy

- Registre français
 - Neurologues, gynécologues
 - Déclarer toute grossesse, sous médicaments antiépileptiques, chez une patiente épileptique ou non (Neurontin, “antalgique”: médic antiépileptique)

Accouchement

- Péridurale autorisée
- Prise des traitements durant le travail
- Si crise: BZD intraveineuse (clonazepam)
- Monitoring foetal

Place de l'allaitement

- En théorie possible si le médicament ne passe pas dans le lait (MAE se fixant aux protéines: VPA, CBZ, PB), mais **déconseillé**
- **Contre-indiqué**: si passage dans le lait (MAE lipophiles: LTG, LEV)
 - Expose le nouveau-né à des taux plasmatiques élevés (enzymes du catabolisme hépatique peu fonctionnelles)
 - Si allaitement fortement demandé: suivi pédiatrique régulier et prises de sang

Conseils donnés à la mère

- Table à langer: au sol
- Eviter de donner seule un bain
- Eviter d'allaiter dans un lit, avec l'enfant
- Repos de la mère : risque de récurrence de crises

Préparation de la grossesse

Stabiliser l'épilepsie de la patiente:

- Finir le bilan épileptologique (IRM, EEG, etc)
- Réévaluer la nécessité d'un traitement
- Simplifier au maximum le traitement:
 - Passage d'une polythérapie à une monothérapie si possible
 - Baisse des posologies
 - Arrêt valproate si possible et passage à la lamotrigine
- Evaluer après plusieurs mois la fréquence de crises :
 - Adaptation nécessaire durant près d'un an

Préparation de la grossesse

Si épilepsie stabilisée et traitement adapté

- Arrêt contraception + acide folique +/- dosage de référence de lamotrigine
- Prise en charge obstétricale « grossesse à risque », avec suivi échographique régulier et par spécialiste
- Intérêt du suivi de la grossesse par binôme neurologue + gynécologue-obstétricien

Conclusion

- L'épilepsie ne contre-indique pas une contraception, ni une grossesse
- Eviter les molécules foetotoxiques chez femmes en âge de procréer
- Améliorer le parcours de soins des patient(e)s épileptiques (neurologues et gynécologues, spécialisés dans le domaine de l'épilepsie)
 - Education thérapeutique
 - Suivi régulier des patientes
 - Traitements adaptés aux étiologies de l'épilepsie

Vincent Navarro