

PARTICULARITÉS DE LA PRISE EN CHARGE DES FEMMES EPILEPTIQUES

Ibtissem Ben Hamouda, Amel Mrabet

Service de Neurologie, EPS Charles Nicolle, Tunis

I. Ben Hamouda, A. Mrabet

PARTICULARITÉS DE LA PRISE EN CHARGE DES FEMMES EPILEPTIQUES

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°03) : 169 - 172

RÉSUMÉ

But : Mise au point sur les particularités de la prise en charge des femmes épileptiques.

Méthodes : Recherche sur PubMed et revue des résumés publiés des congrès internationaux d'Epileptologie des cinq dernières années. Les études de séries de malades, les essais thérapeutiques randomisés en double aveugle et les revues de la littérature ont été retenus. Les études d'observation isolée ou de recherche fondamentale, n'ayant pas encore d'applications pratiques ont été éliminées.

Résultats : La sensibilisation des femmes épileptiques commence à l'adolescence par une éducation et une préparation à la vie sexuelle et à la contraception, afin d'éviter des grossesses non désirées et leurs lourdes conséquences. Environ 1/3 des femmes épileptiques ont des variations de leur maladie liées au cycle menstruel, probablement du fait d'une neurotoxicité des œstrogènes (non contrebalancée par les progestatifs). Le problème de la tératogénicité des médicaments anti-épileptiques (MAE) n'est pas résolu malgré la mise sur le marché des nouvelles molécules. La tenue de registre concernant l'utilisation des MAE durant la grossesse permet de mieux cerner les problèmes et d'établir une conduite thérapeutique optimale pour la mère et pour l'enfant.

Conclusion : L'impact de l'épilepsie sur la vie d'une femme est très différent par rapport à un homme, car elle interfère avec la sexualité, la reproduction, le cycle menstruel et la contraception, en plus de la tératogénicité des MAE. Une collaboration étroite entre Obstétriciens et Neurologues et une sensibilisation des professionnels de santé sont essentielles pour une prise en charge globale des femmes épileptiques enceintes ou en âge de procréer.

I. Ben Hamouda, A. Mrabet

PARTICULARITIES OF EPILEPTIC WOMEN'S CARE

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°03) : 169 - 172

SUMMARY

Aim : Development on the epileptic women's care.

Method: A research in the medical literature on PubMed and an exhaustive review of the published summaries and reports of Epileptology International Meetings, in the last five years. We included cohort studies, reviews and randomized double blinded therapeutic trials. Case reports and fundamental research studies have been excluded.

Results: sensitizing of the epileptic women starts with adolescence with an education and a preparation to sexual life and Available contraceptive methods, in order to avoid undesired pregnancies and the serious consequences which they are likely to generate. Approximately 1/3 of the epileptic women have variations of their disease related to the menstrual cycle, probably because of a neurotoxic effect of estrogens (not counterbalanced by progestational hormones). Antiepileptic teratogenicity issue is not, yet, solved, in spite of new molecules commercialisation. The upkeep of a register concerning the use of AED during pregnancy makes it possible to better identify the problems and to establish an optimal therapeutic control for the mother and the child.

Conclusion: Epilepsy impact on women's life is very different compared to men, because it interferes with the fields of sexuality, reproduction, menstrual cycle and contraception, in addition of AED teratogenicity. A close cooperation between Obstetricians and Neurologist and a sensitizing of health professionals are essential for the global care of the epileptic pregnant women or in age of procreation.

MOTS-CLÉS

Epilepsie et obstétrique, Epilepsie et femme, Epilepsie et adolescence, Médicaments anti-épileptiques, Epilepsie et sexualité, Epilepsie et reproduction, Epilepsie cataméniale, Epilepsie et contraception, Epilepsie et tératogénicité, Epilepsie et fœtopathie.

KEY-WORDS

Epilepsy and obstetrics, epilepsy and woman, epilepsy and adolescence, antiepileptic drugs, epilepsy and sexuality, epilepsy and reproduction, catamenial epilepsy, epilepsy and contraception, epilepsy and teratogenicity, epilepsy and foetopathy.

العنوان : خصوصيات الاعتناء الطبي بالمرأة المصابة بمرض الصرع

الباحثون : بن حمودة . ي - مرابط . أ.

يختلف تأخير مرض الصرع في حياة المرأة كثيرا، على تأثيره لدى الرجل، وذلك نظرا لتتداخله مع المجالات التي تتصل بالنشاط الجنسي، بالإنباب، بدورة الحيض وبمنع الحمل ولتتداخله، كذلك، بمسألة تناول الأدوية المضادة للصرع عند الحمل مع نمو الجنين ومخاطر التشوهات التي قد تنجم عنه. الحياة التناسلية للمرأة المريضة بمرض الصرع تواجه مشاكل في أغلب الحالات لنقص في التوعية والأعلام. ثلث هؤلاء النساء يرون تغييرا في نوبات الصرع حسب فترات دورة الحيض ربما نتيجة المفاعل السيئة لهرمونات الأستروجين على خلايا المخ (مع فقدان التوازن الذي تكونه عادة هرمونات البروجسترون). تبدأ تربية المريضة بالصرع، وتحسيسها، عند سن المراهقة، لتكون جاهزة للنشاط الجنسي وعلى علم بطرق منع الحمل وكيفية استعمالها، وذلك لتجنب الولادات غير المرغوبة ونتائجها، التي غالبا ما تكون وخيمة. قد يكون تواتر التشوهات، عند الولادة، واضطرابات السلوك والمدارك المعرفية لدى الطفل، بعد الولادة، أقل تواجدا، بالنسبة للأدوية الحديثة، المضادة للصرع، ولكنه، لا يزال، مع ذلك، مهما. إن إنشاء دفتر لإحصاء حالات تناول الأدوية المضادة للصرع أثناء الحمل وتبنيها، من شأنه أن يمكن من تحديد أفضل للمسائل التي قد تنجم عنها وإن يساعد الأبحاث في اتجاه العلاج الأمثل وللطفل. يعتبر، في هذا المجال، من الأساسيات، التعاون الوثيق بين الطبيب المؤهل وبين طبيب الاعصاب، لغرض ترتيب برامج لعلاج متكامل للمرأة المصابة بمرض الصرع، الحامل، أو التي هي في سن الإنجاب؛ ولتحسيس الحرفيين العاملين بالقطاع الصحي.

الكلمات الأساسية : مرض الصرع - امرأة - سن المراهقة - النشاط الجنسي - التكاثر - متصل بالحيض - منع الحمل - أدوية مضادة للصرع - أمراض الجنين - علم التوليد.

Etre une femme épileptique n'est pas comme être un homme. Les préoccupations spécifiques aux femmes épileptiques, concernent essentiellement le développement sexuel et la contraception. Elles se rapportent également à l'épilepsie cataméniale, la reproduction, la fertilité et la tératogénicité anatomique et cognitive des médicaments anti-épileptiques. Les bénéfices d'une collaboration formelle entre les Centres d'Epilepsie et les programmes médicaux de santé maternelle et fœtale sont actuellement démontrés dans les pays qui la pratiquent.

MÉTHODOLOGIE

Nous avons effectué une recherche dans la littérature médicale sur le PubMed utilisant des combinaisons différentes des mots clés figurant dans le tableau 1, ainsi qu'une revue exhaustive des résumés des communications orales et affichées des congrès internationaux d'Epileptologie ou traitant de la vie reproductive des femmes épileptiques, au cours des cinq dernières années.

Tableau 1 : Mots clés, Key words

Mots clés	Key words
Epilepsie et obstétrique	Epilepsy and obstetrics
Epilepsie et femme	Epilepsy and woman
Epilepsie et adolescence	Epilepsy and adolescence
Médicaments anti-épileptiques	Antiepileptic drugs
Epilepsie et sexualité	Epilepsy and sexuality
Epilepsie et reproduction	Epilepsy and reproduction
Epilepsie cataméniale	Catamenial epilepsy
Epilepsie et contraception	Epilepsy and contraception
Epilepsie et tératogénicité	Epilepsy and teratogenicity
Epilepsie et fœtopathie	Epilepsy and fœtopathy

Nous avons retenu les publications anglophones et francophones comportant des études de séries de malades, des essais thérapeutiques randomisés en double aveugle et des revues de la littérature portant sur les avancées pathogéniques, diagnostiques et thérapeutiques. Les études d'observation isolée ou de recherche fondamentale, n'ayant pas encore d'applications pratiques ont été éliminées.

RESULTATS

Sexualité et contraception chez les femmes épileptiques

Le stigma lié à l'épilepsie pourrait amener les patientes et les professionnels de la santé à ignorer les questions de sexualité et de reproduction chez les femmes épileptiques notamment les plus jeunes. En effet les adolescentes épileptiques ont besoin de l'attention particulière des neurologues et des neuropédiatres en ce qui concerne leur éducation sexuelle et les moyens de contraceptions possibles, afin de les préparer à une vie de femme équilibrée et d'éviter des grossesses non désirées ou non planifiées et toutes les difficultés sociales et médicales qui pourraient en résulter. Le médecin peut se heurter à des difficultés -plus ou moins importantes- à convaincre les patientes de l'intérêt de cette sensibilisation selon leur niveau

socio-économique et éducationnel. Le sujet de la santé reproductive chez ces femmes est d'autant plus important à élaborer que plusieurs d'entre elles choisissent délibérément de ne pas utiliser un contraceptif pensant que cela pourrait compromettre leurs chances d'être enceintes plus tard. D'autres encore utilisent des moyens de contraception peu efficaces par manque d'information. Aux USA, près de 50% des grossesses de femmes épileptiques sont non planifiées.

L'une des bases des soins spécifiques prodigués à la femme épileptique en âge de procréer est de lui donner des conseils pour la préparer à une éventuelle grossesse, de la sensibiliser à l'intérêt de la planification et du contrôle de ses grossesses et la mettre en garde contre le risque de la baisse d'efficacité des contraceptifs hormonaux sous l'effet des MAE inducteurs enzymatiques, qui nécessite le recours à d'autres méthodes contraceptives pour éviter les grossesses non désirées (1).

Une méthode contraceptive, mécanique ou pharmacologique, est donc recommandée chez les patientes épileptiques en âge de procréer ; une grossesse doit dans la mesure du possible être planifiée et encadrée par une équipe pluridisciplinaire (voir ci-dessous). Si une contraception hormonale est choisie, il pourra s'agir d'un contraceptif oral ou d'implants hormonaux. Autant que possible, on choisira un antiépileptique non inducteur enzymatique. En cas de prescription d'un antiépileptique inducteur enzymatique, la fiabilité de la contraception hormonale systémique (donc aussi des implants) est diminuée, et il est généralement recommandé d'utiliser au moins 50 microgrammes d'éthinylestradiol associés à une méthode mécanique. Les progestatifs seuls ainsi que la « minipilule » ne sont généralement pas recommandés. Par extrapolation du manque de fiabilité des implants, il est considéré que le patch oestroprogestatif et l'anneau vaginal à la progestérone manquent d'efficacité. Le stérilet en général et le stérilet à lévonorgestrel, exerçant un effet local, semblent avoir la fiabilité standard de la méthode. La contraception hormonale diminue le taux sanguin de la lamotrigine.

En cas de grossesse

Les crises avec chute risquent de provoquer des traumatismes et des blessures plus ou moins graves pour la mère et l'enfant (1). L'ajustement des doses de MAE peut être nécessaire durant la grossesse et doit se baser sur les symptômes cliniques et non entièrement sur les concentrations plasmatiques du médicament (2). La dose efficace minimale du MAE (médicament anti-épileptique) le plus appropriée doit être utilisée; il faut viser une monothérapie autant que possible (3).

Une supplémentation en acide folique (5 mg/jour) est recommandée si possible deux mois avant la conception et au moins jusqu'au premier trimestre de grossesse. Les femmes sous inducteurs enzymatique hépatiques (phenytoïne, phenobarbital, primidone, carbamazépine, topiramate et oxcarbazépine) doivent être mises sous vitamine K per os durant les 4 dernières semaines de grossesse. Les nouveau-nés doivent recevoir de la vitamine K 1 mg en IV ou IM selon l'exposition maternelle au MAE (4). Felbamate, topiramate et oxcarbazépine sont légèrement inducteurs enzymatiques et affectent très peu la contraception orale (5). La grossesse

diminue le taux sanguin de lamotrigine dès le premier trimestre. La majorité des grossesses chez les femmes épileptiques se déroulent normalement et la majorité des nouveau-nés sont délivrés sans risque particulier de complication obstétricale pour la maman (3).

Toutes les femmes épileptiques doivent être encouragées à allaiter leurs bébés au sein. Le profil de la concentration des MAE dans le lait maternel suit la courbe de concentration dans le plasma, mais le taux total de médicament transféré à l'enfant dans le lait est habituellement nettement inférieur au taux transféré via le placenta pendant la grossesse. Cependant les mécanismes d'élimination n'étant pas très développés durant la première enfance, l'administration répétée de médicaments tels que la Lamotrigine via le lait maternel peut aboutir à une accumulation chez l'enfant (3).

Epilepsie cataméniale

La maladie et son traitement peuvent altérer le cycle menstruel et la fertilité (3). Plusieurs femmes attribuent les variations dans la fréquence de leurs crises à des phases dans leur cycle menstruel. Les recherches scientifiques dans ce domaine, menées par Andrew HERZOG et al. (6) suggèrent que ce phénomène s'observe chez approximativement le tiers des femmes épileptiques. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'effet neurotoxique des oestrogènes (non contrebalancées par les progestatifs), durant les cycles anovulatoires pourrait être responsable de l'augmentation des crises (7).

Tératogénicité

Chez la femme enceinte épileptique, le risque maternel et foetal lié à la survenue des crises épileptiques et à la possibilité d'un état de mal épileptique, doit être opposé à celui d'une tératogénicité potentielle des antiépileptiques. Les cliniciens et les patients ont été cependant déçus par l'absence de données permettant de choisir l'antiépileptique à utiliser durant la grossesse, qui assurera la plus grande efficacité dans le contrôle des crises et le plus faible risque de malformations congénitales ou d'altérations cognitives ou comportementales après la naissance. Les données récentes suggèrent que le valproate est significativement plus tératogène que la carbamazépine, et la combinaison valproate et lamotrigine est particulièrement tératogène (3). La tenue de registres concernant l'utilisation des antiépileptiques durant la grossesse et de registres des laboratoires pour les deux antiépileptiques les plus récents : levetiracetam (Keppra, UCB Pharma) et lamotrigine (Lamictal, GlaxoSmithKline), a commencé à fournir d'importantes informations et des réponses à cette question. Ces registres continuent à recueillir des données et les médecins sont encouragés à y inscrire leurs patientes. Kim Meador et al. ont présenté deux études sur la tératogénèse. La première passe en revue l'incidence des malformations congénitales à travers une revue de la littérature des populations regroupées de 6 registres ou d'études de cohortes qui ont inclus, chacune, au moins, 1000 naissances. Les évolutions d'un total de 16905 naissances de mères épileptiques sont examinées. L'incidence des malformations congénitales observées chez des femmes épileptiques sous une polythérapie est de 10,2%. L'incidence de

la spina bifida est de 0,2%. L'incidence de la fente labiale ou palatine (bec de lièvre) est de 0,3%. L'incidence des malformations urinaires est de 0,5%. L'incidence du pied bot est de 0,7% et l'incidence des malformations cardiovasculaires de 0,9% (8).

La deuxième étude rapporte les résultats préliminaires des effets des médicaments antiépileptiques sur le neurodéveloppement (Etude NEAD), un projet en cours, destiné à examiner les effets à long terme (plus de 6 ans), sur le neurodéveloppement, d'une monothérapie avec les 4 antiépileptiques les plus prescrits chez la femme enceinte (8). Une analyse à deux ans est disponible, intéressant 166 enfants (57 exposés à la lamotrigine, 43 à la carbamazépine, 38 à la phénytoïne et 28 au valproate). L'exposition in utero au valproate est responsable d'un index de développement mental plus faible, comparativement à une exposition à n'importe quel autre des 3 antiépileptiques. ($p=0,028$). De plus, 25% des enfants exposés au valproate ont un index de développement mental < 70 , comparativement à 13% des enfants exposés à la phénytoïne, 12% des enfants exposés à la carbamazépine et 11% des enfants exposés à la lamotrigine. L'effet secondaire du valproate est significativement corrélé à son taux plasmatique ($p=0,0001$). Les auteurs de l'étude ont conclu que l'exposition in utero au valproate comporte un risque plus grand d'altération du développement cognitif que l'exposition aux autres antiépileptiques fréquemment prescrits; d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

John Messenheimer, MD, et Marianne Cunningham, PhD (9), ont conduit une étude de suivi de 13 ans sur l'exposition in utero à la lamotrigine. Le registre établi en 1992 (World Wide Lamotrigine Pregnancy Registry ; le registre mondial sur la lamotrigine au cours de la grossesse); renferme 2232 grossesses. L'évolution est connue pour 1412 grossesses. Un total de 23 naissances avec des malformations majeures est rapporté après une exposition durant le premier trimestre à la lamotrigine. Les plus fréquentes de ces malformations sont l'anencéphalie (3 cas), le pied bot (3 cas), les communications interventriculaires (3 cas). Il y a un cas de bec de lièvre et un cas de fente labiale et palatine mineure. Le taux des malformations observées avec le traitement par la lamotrigine en monothérapie, à des doses allant jusqu'à 400 mg/j est de 2,6% ; sans arguments en faveur d'une relation dose-effet. En polythérapie, le taux des malformations augmente à 2,8%. Si le valproate fait partie de la polythérapie, le taux des malformations congénitales grimpe à 11,7%.

Kwarta et al. (10) ont présenté les complications fœtales observées au cours de 75 grossesses sous topiramate (Eptomax®, Topamax®), 28 en monothérapie, et 47 en polythérapie. 7 cas de malformations congénitales étaient associés à l'exposition à une polythérapie, deux étaient en rapport avec une monothérapie (un cas de phimosie et un cas de micrognathie). Les malformations observées sous polythérapie comportaient des fentes labiales/palatines, et des malformations cardiaques, squelettiques, urogénitales et gastrointestinales semblables à celles observées avec les autres médicaments antiépileptiques. On n'a pas établi un type d'anomalie congénitale particulière au topiramate.

Long et Helfant (11) ont présenté une série rétrospective de 5 enfants qui ont été exposés in utero à une monothérapie par le levetiracetam (Keppra®), l'un des plus récents des médicaments antiépileptiques. Les enfants ont été examinés à différents âges (de 4 mois à 4 ans), et aucune malformation congénitale ou retard de développement n'ont été décelés, mais l'effectif est trop réduit pour pouvoir en tirer des conclusions.

Ménopause

Durant la grossesse, environ 40% des femmes signalent une aggravation des crises, 27% s'améliorent, et 1/3 ne signalent pas de modifications. Le traitement hormonal substitutif est significativement associé à une augmentation de la fréquence des crises au cours de la ménopause, notamment chez les femmes ayant une épilepsie cataméniale (3).

Epilepsie et os

Les femmes épileptiques ont un risque élevé de fractures, ostéoporose et ostéomalacie (3).

Collaboration entre obstétriciens et Neurologues

Très souvent des femmes épileptiques diminuent ou arrêtent leur traitement après avoir eu connaissance de leur état de grossesse, par crainte des effets secondaires possibles sur leurs enfants. Le problème perpétuel des patients errant d'une spécialité à une autre est endémique à notre système de santé. Afin d'éviter ces inconvénients à la femme enceinte épileptique, il est nécessaire d'établir une collaboration entre les programmes de prise en charge globale des épileptiques et les programmes de santé maternelle et foetale. La création d'une consultation pour le suivi rapproché des patientes sous antiépileptiques en parallèle par des obstétriciens, des pharmacologues cliniciens, en collaboration étroite avec un Centre d'Epilepsie nous paraît indispensable. La mise en place d'un registre des grossesses constitue l'unique moyen fiable de suivi et d'étude épidémiologique à grande échelle. De plus, ce programme peut avoir comme bénéfice supplémentaire d'améliorer l'éducation des professionnels de la santé aussi bien en neurologie qu'en obstétrique.

RÉFÉRENCES

1. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin.* 2004; 22:799-820
2. McAuley JW, Anderson GD. Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41:559-79
3. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:117-24
4. Bruno MK, Harden CL. Epilepsy in Pregnant Women. *Curr Treat Options Neurol.* 2002; 4:31-40.
5. Fowler KM, Massaro JM, Harden CL, et al. Distribution of seizure occurrence in women with epilepsy: preliminary data analysis in a prospective multicenter investigation. First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California. www.aesnet.org. Abstract A.O1.
6. Herzog AG, Harden CL, Liporace J, et al. Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy. *Ann Neurol.* 2004; 56:431-4.
7. Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit.* 2002; 24: 91-103.
8. Meador KJ, Browning N, Cohen MJ, et al; NEAD Study Group. In utero antiepileptic drugs: differential cognitive outcomes in children of women with epilepsy. First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California. www.aesnet.org. Abstract A.05.
9. Messenheimer JA, Cunnington MC. Thirteen year interim results from an international observational study of pregnancy outcomes following exposure to lamotrigine. First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California. www.aesnet.org. Abstract 2.136.
10. Kwarto RF, Schmider J, Nye JS. Pregnancy outcomes in topiramate-treated women. First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California. www.aesnet.org. Abstract 2.21 7.
11. Long L, Helfant H. A case series of clinical and developmental outcomes in the offspring of pregnant women taking levetiracetam monotherapy. First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California. www.aesnet.org. Abstract 3.158.

Il est important d'entrer en contact avec les femmes enceintes épileptiques avant qu'elles n'arrêtent leur traitement médical et d'améliorer la surveillance et le suivi en post-partum. Nous croyons que l'accès direct à une expertise épileptique, dans les centres d'obstétrique des grossesses à haut risque, aura comme conséquence d'augmenter la qualité des soins des femmes enceintes épileptiques ; il reste, néanmoins, encore beaucoup de travail à faire.

CONCLUSION

Les adolescentes épileptiques nécessitent une éducation et une sensibilisation plus grande à la vie reproductive et sexuelle, et une préparation à l'utilisation d'une contraception efficace, et au planning familial. Ces problèmes persistent jusqu'à l'âge adulte. L'association des crises convulsives avec le cycle menstruel chez plusieurs femmes est bien connue, et la constatation d'une augmentation des crises durant les cycles anovulatoires permettent d'affiner nos connaissances sur la relation entre les rythmes hormonaux et la fréquence des crises.

L'accumulation des données sur les effets tératogènes des antiépileptiques renforce le concept qu'une polythérapie est plus néfaste qu'une monothérapie et constitue un argument supplémentaire en faveur de la monothérapie. Le valproate se distingue par une tératogénicité particulièrement significative, aussi bien anatomique que sur le développement mental ; cependant d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces conclusions. D'autres données sur la tératogénicité des nouvelles médications antiépileptiques sont également nécessaires. La poursuite du recrutement des femmes épileptiques dans des registres prospectifs, permettra de fournir des données fiables sur la tératogénicité anatomique et comportementale. Ces données aideront les médecins à prendre des décisions rationnelles concernant le choix du meilleur antiépileptique durant la grossesse. Une collaboration continue entre Epileptologues et Obstétriciens, pourrait améliorer la qualité des soins prodigués aux femmes enceintes épileptiques. Cette approche permet d'améliorer le contrôle des crises, l'évolution foetale et d'augmenter le recrutement dans des registres permettant des études de recherche sur la grossesse des femmes épileptiques.