

# Epilepsie et Grossesse

---

**Dr William Szurhaj, Pr Damien Subtil,  
Dr Sophie Gautier**

# Evolution de l'épilepsie au cours de la Grossesse

-Plusieurs études, mais toutes avec des biais méthodologiques

- Certaine cohérence dans les résultats de ces études :

- Bardy, 1987 : 154 grossesses : fréquence inchangée 54%

Augmentée 32%

Diminuée 14%

-Gjerde, 1988 : 78 grossesses : Inchangée 72%

Augmentée 14%

Diminuée 14%

- Tomson, 1994 : 154 grossesses Inchangée 61%

Augmentée 15%

Diminuée 24%

- Tanganelli, 1992 : 138 grossesses Inchangée 80 %

Augmentée 17%

Diminuée 3%

**→ Pas de modification de la fréquence des crises dans 50-80%**

**Augmentation dans 14-30%**

**Diminution dans 3-24%**

# Evolution de l'épilepsie au cours de la Grossesse

---

## EURAP (2006):

- n=1956
  - 60% des grossesses sans crise
  - Crises pendant la délivrance 3,5%
  - 36 Etat de mal épileptique 2%! ( 12 EME convulsifs, 24 EMNC)
- 
- Absence de crise pendant  $\geq$  9mois avant la grossesse : 84-92% de rester libre de crises pendant la grossesse (Gjerde et al., 1988; Tomson et la., 1994)
  - Le risque de crise est plus important en cas d'épilepsie partielle / Epilepsie généralisée idiopathique

# Evolution de l'épilepsie au cours de la Grossesse

## Mécanismes d'augmentation de la fréquence de leurs crises au cours de la grossesse :

- Augmentation du volume de distribution
- malabsorption digestive du traitement en raison des vomissements
- mauvaise observance de la femme enceinte qui craint les effets néfastes du traitement sur le foetus.
- diminution de la liaison protidique
- augmentation de la clairance des médicaments
- Augmentation de la glururonidation hépatique

**→ diminution de la concentration plasmatique des antiépileptiques**

**Lamotrigine** : diminution de 40-60% au T3

**Oxcarbazepine**: baisse de 26-32% (dès T1)

**Levetiracetam** : baisse de 60% au T3

Carbamazepine, Phénytoïne : baisse de 12-16%

# Impact de l'épilepsie sur la Grossesse

*Epilepsia*, 50(5):1229–1236, 2009  
doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02128.x

## SPECIAL REPORT

### Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency

Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society

- Pas d'augmentation significative d'accouchement par césarienne
- Pas de données suffisantes concernant la pré-éclampsie, HTA (mais probablement pas)
- Pas de MAP supplémentaire **sauf dans le groupe de patientes fumeuses avec Epilepsie**
- Pas de risque accru de complications hémorragiques

# Antiépileptiques et grossesse

## Épilepsie traitée au long cours

- Acide valproïque
- Benzodiazépines
- Carbamazépine
- Ethosuximide
- Felbamate
- Gabapentine
- Lamotrigine
- Lévétiracétam
- Oxcarbazépine
- Phénytoïne
- Phénobarbital /primidone
- Prégabaline
- Tiagabine
- Topiramate
- Vigabatrin
- Zonisamide

# Trois grandes questions sur le risque tératogène des AE

1- Est-il à risque malformatif ?

Premier trimestre surtout

2- Est il à risque foetotoxique ?

Deuxième et troisième trimestres

3- Y a-t-il des conséquences sur le développement psychomoteur de l'enfant?

Suivi post natal

# Antiépileptiques pour lesquels on a actuellement le moins d'inquiétude

- Lamotrigine (LAMICTAL) :

Expérience clinique nombreuse et rassurante sur l'aspect malformatif et psychomoteur

- Lévétiracétam (KEPPRA) :

Moins d'expérience clinique mais rassurante sur l'aspect malformatif et psychomoteur

# Antiépileptiques pour lesquels on a actuellement le moins d'inquiétude

## - Oxcarbazépine (TRILEPTAL) :

- Expérience clinique nombreuse et rassurante sur le plan malformatif
- Pas de données sur le dév. psychomoteur

## - Clonazépam (RIVOTRIL), Clobazam (URBANYL):

- Pas de risque malformatif démontré
- Diminution des mouvements actifs fœtaux possible et risque d'imprégnation et/ou de sevrage à la naissance

# Antiépileptiques à éviter +++



- Acide valproïque (DEPAKINE mais aussi DEPAKOTE, DEPAMIDE):

- Risque malformatif+foetotoxique dose-dépendant

Et surtout

- Développement psychomoteur : retard des acquisitions +++

Prescrit si absence de toute autre alternative

# Anticonvulsivants dont la prescription peut être proposée (bénéfice/risque)

## - Carbamazépine (TEGRETOL) :

- Risque malformatif faible

## - Phénytoïne (DIHYDAN, DIPHANTOÏNE):

- Risque malformatif écarté
- Marge thérapeutique étroite: surveillance+++

## Pour les deux :

- Foetotoxicité : risque hémorragique, perturbation du métabolisme phosphocalcique
- Développement psychomoteur ? Plutôt rassurant

# Anticonvulsivants dont la prescription peut être proposée (bénéfice/risque)

- Gabapentine (NEURONTIN):
  - Expérience clinique nombreuse et rassurante sur le plan malformatif
  - Pas de données sur le dév. psychomoteur
- Autres : éthosuximide, tiagabine, felbamate, prégabaline, topiramate, phenobarbital... :  
Évaluation du bénéfice/risque +++

# Précautions à prendre avec certains AE

- Supplémenter en **acide folique** ?
- Prévention des anomalies de fermeture du tube neural (acide valproïque et carbamazépine +++)

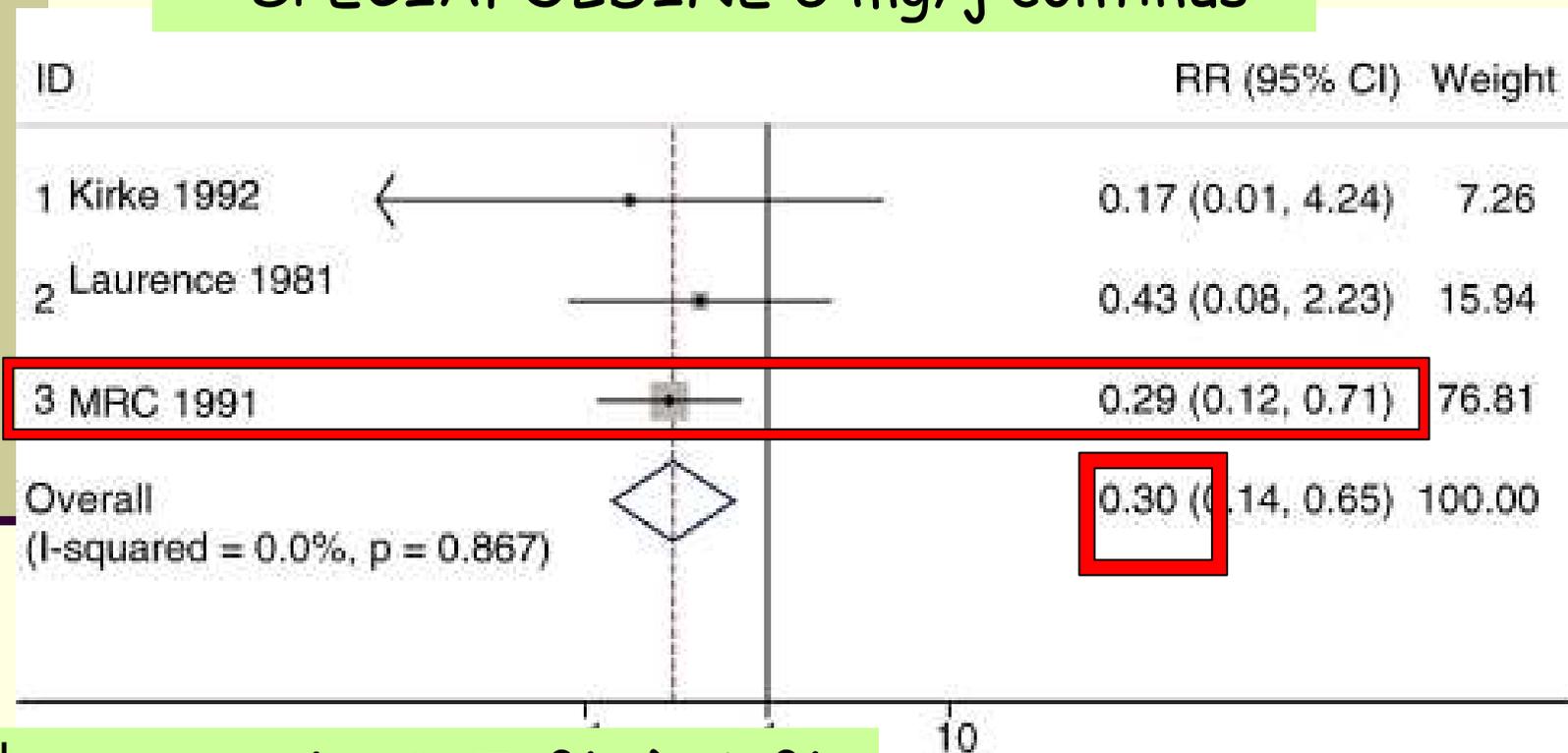
Deux dosages disponibles : **0,4 mg/j** ou **5mg/j**

- 1 mois avant conception, deux mois après
- **Efficacité discutée**

Ce que l'on sait (1)

Acide folique 4 mg en  
prévention secondaire :  
~~1 enfant déjà atteint~~

☞ SPECIAFOLDINE 5 mg/j continu



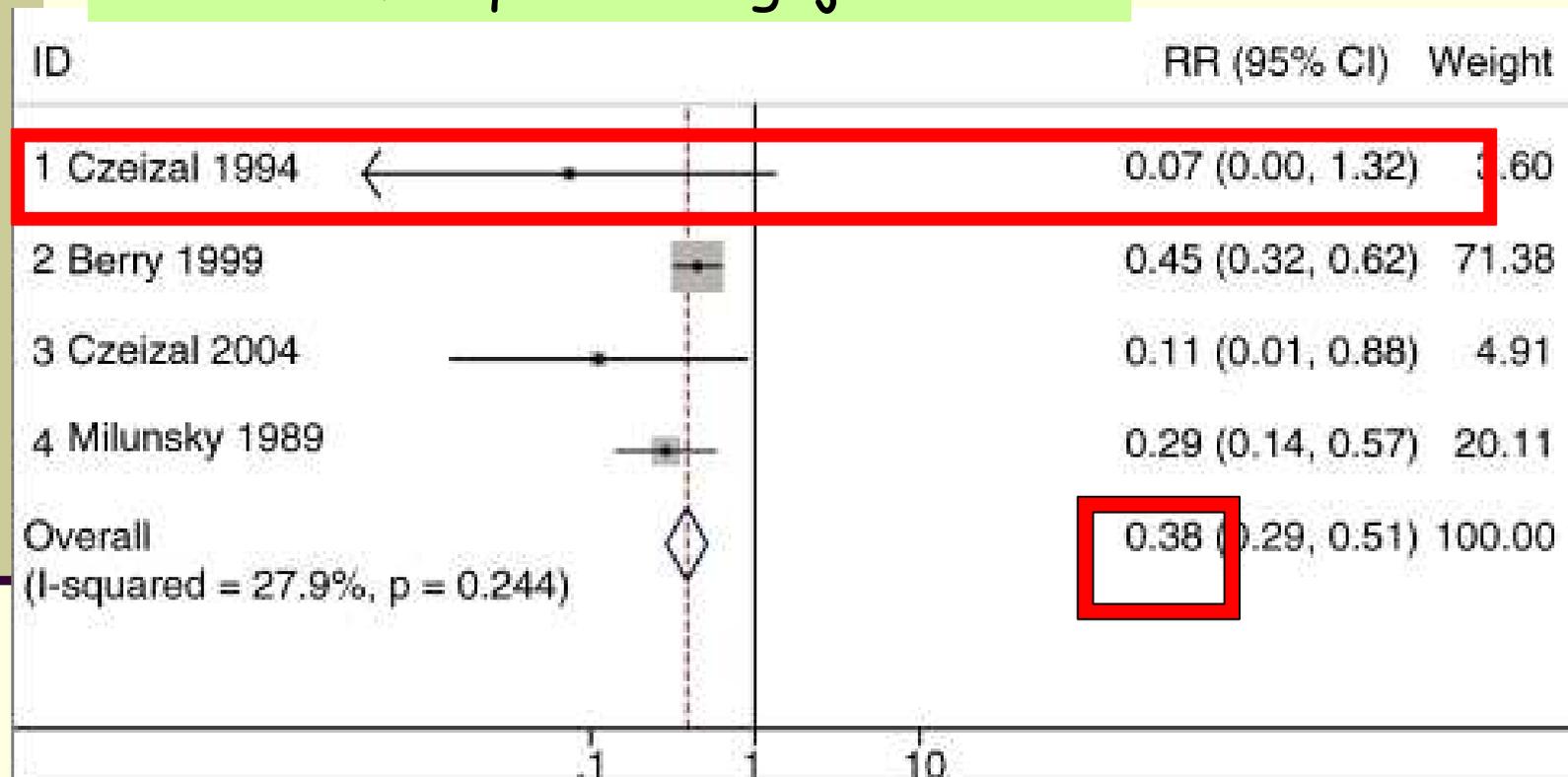
↓ spina de 3.5 % à 1 %

· Int J Epidemiol. avril 2010

## Ce que l'on sait (2)

# Acide folique en prévention primaire (pas d'actd)

☞ Acide folique 0.4 mg/j continu



↓ spina de 0.1 % à 0.03 %

Int J Epidemiol. 2010 April

# Précautions à prendre avec certains AE

---

Alors, **supplémenter en acide folique** ?

- Préférer la **Speciafoldine 5 mg /j (1 cp/j)** en continu jusqu'à 12 SA,
- Même si **pas de preuve d'efficacité dans le cas de la prise d'antiépileptiques**

# Précautions à prendre avec certains AE

- 
- **Adaptation posologique** pdt la grossesse :  
(lamotrigine, lévétiracetam, oxcarbazepine)
    - diminution des concentrations plasmatiques pendant grossesse (jusqu'à 60%)
    - surveillance clinique

# Précautions à prendre avec certains AE

- **Inducteurs enzymatiques** du métabolisme des facteurs vit K dépendants (carbamazepine, oxcarbazepine, topiramate,...) :

- supplémenter en **vit K1** un mois avant accouchement et le NN à la naissance (une ampoule de VitamineK1® à boire)

- **Métabolisme phosphocalcique** (carbamazepine, oxcarbazepine, phénytoïne)

- supplémenter en **vit D** au 3e T (Uvedose®, 1 dose 100 000 ui)

# Règles de prescription

- Peser l'indication pour chaque AE, selon le bénéfice/risque attendu par la patiente
- Déterminer les posologies minimales efficaces
- Privilégier la monothérapie, au moins si possible au premier trimestre

Risque malf. avec LTG seul 1,9% vs 9,1% avec VPA

Risque malf. avec CBZ seul 2,9% vs 15,5 avec VPA

# Cas n°1 - Nadia

- Patiente de 23 ans, en couple, étudiante en psychologie
  - 1 ère crise convulsive à 17 ans
  - Présentait depuis 1 an des secousses matinales lors des périodes de fatigue
- → Diagnostic d'Epilepsie Myoclonique Juvénile
- Mise en route d'un traitement par Depakine® à 1 g/j
- À 21 ans, refait une crise convulsive
- → Augmentation de la DPK à 1,5 g/j

Pas de crise convulsive depuis.

Persistance de secousses matinales, quand fatiguée ou contrariétés importantes

La patiente exprime un désir de grossesse à moyen terme...

# Que proposez-vous?

---

- A- Continuer la DPK, mais rajouter de l'acide folique
- B- Diminuer la DPK à 1g/j et rajouter l'acide folique
- C- Arrêter la DPK et laisser sous benzodiazépines pendant la grossesse
- D- Remplacer la DPK par du Lamictal®
- E- Remplacer la DPK par du Keppra ®

# Que proposez-vous?

---

- A- Continuer la DPK, mais rajouter de l'acide folique
- B- Diminuer la DPK à 1g/j et rajouter l'acide folique
- C- Arrêter la DPK et laisser sous benzodiazépines pendant la grossesse
- **D- Remplacer la DPK par du Lamictal®**
- **E- Remplacer la DPK par du Keppra ®**

# Quels sont les risques avec la lamotrigine ?

- Aspect malformatif : non tératogène chez l'animal

Pas d'augmentation du risque de malformation majeure en monothérapie (registre de suivi sur plus de 2000 grossesses) mais posologie > 300mg/j ? ; risque de fentes labiopalatines ?

- Pas de répercussion sur le dev. psychomoteur (suivi à 6 ans)
- Diminution modérée des taux d'acide folique : supplémentation ?
- ↓ concentrations plasmatiques de LTG aux 2eme et 3eme trimestres (30%) : adaptation posologique pendant et après la naissance
- Détresse respiratoire et syndrome de sevrage possible à la naissance : rare

# Quels sont les risques avec le lévétiracétam ?

- Aspect malformatif : non tératogène chez l'animal mais anomalies mineures du squelette (à doses 12x supérieures) ?  
Suivi de quelques centaines de femmes (séries différentes) : pas d'augmentation du risque de malformation majeure
- Développement psychomoteur : **données limitées mais rassurantes actuellement (suivi à un an, petites séries)**
- **↓ concentration plasmatiques aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres (50%)** : adaptation posologique pendant et après la naissance
- Imprégnation au cours de la grossesse : surveiller à la naissance

# Attention !

---

- Quels sont les risques de crise durant la grossesse?
- Nécessité d'anticiper les choses !
  - La modification, va se faire sur 6 semaines...
  - Recul de 3-6 mois pour s'assurer de l'efficacité

# Comment suivre cette grossesse ?

---

- Prise en charge Obstétricale et Neurologique
- Echographies
- Acide folique (si oui, quelle dose ?)
- Equilibration de la posologie de LTG selon :
  - Présence de crises
  - Dosage de LTG en fin de 2<sup>nd</sup> semestre

# Comment gérez vous le post-partum?

---

- Faut –il changer le traitement? Revenir à la DPK?
  - Ne pas remplacer le LTG (si épilepsie équilibrée!)
  - Diminution de LTG si augmentation pendant la grossesse (pour éviter un surdosage)
- Conseillez-vous l'Allaitement ?

# Conseillez vous l'allaitement sous LTG ?

- Transfert dans le lait ++ : rapport lait/plasma de 0,50 à 0,75 équivalent à 0,1 à 1 mg/kg/j vs 1 à 5 mg/kg/j chez enfant > 2ans  
Indépendant de l'heure de tétée
- Métabolisation par glucuronogonjugaison : immaturité (prématuré +++);
- Risque d'accumulation et de toxicité : pas de cas décrits mais peu de recul ou durée de suivi insuffisante
- Syndrome de sevrage possible : arrêt progressif

# Conseillez vous l'allaitement sous LTG ?

- Contre-indication probablement excessive
- **Allaitement possible** après discussion avec la maman et **sous réserve de :**
  - nouveau-né à terme
  - posologie maternelle faible (<200mg/j) (réadaptation thérapeutique pendant/après grossesse ?)
  - pas d'association avec méd. inhibiteur enzymatique
  - surveillance neurologique et cutanée de l'enfant
  - dosage plasmatique chez le Nné ? Au bout de 2-3 sem.
  - suivi et recensement ++

## Cas n°2 - Delphine

- Patiente de 25 ans, suivie pour une Epilepsie Myoclonique Juvénile depuis l'âge de 14 ans.
- Traitée par DPK à 2g/j, bien équilibrée
- À 22 ans, son neurologue, en prévision d'une future éventuelle grossesse, tente de remplacer la DPK par du LTG → Réapparition de crises malgré l'augmentation à 400mg/j
- → Essai du Keppra® → mal toléré dès 500 mg/j
- → Retour à la Depakine®
- La patiente exprime un désir de grossesse à moyen terme...

# Que propose le neurologue ?

---

- A- Augmenter la DPK jusqu'à la dose contrôlant les crises (1,5g/j)
- B- Ne pas dépasser 1 g/j de DPK en tolérant de rares crises
- C- Prescription d'acide folique
- D- Suivi obstétrical
- E- Contre-indiquer la Grossesse

# Que propose le neurologue ?

---

- **A- Augmenter la DPK jusqu'à la dose contrôlant les crises (1,5g/j)**
- B- Ne pas dépasser 1 g/j de DPK en tolérant de rares crises
- **C- Prescription d'acide folique**
- **D- Suivi obstétrical**
- E- Contre-indiquer la Grossesse

# Que propose le Gynécologue ?

---

- A- Surveillance échographique
- B- Dosage d' $\alpha$ Foeto-Protéine
- C- Suivi Neurologique
- D- Interruption Médicale de Grossesse
- E- Informations sur les risques tératogènes

# Quels sont les risques avec l'acide valproïque?

- Aspect malformatif : tératogène +++

- Anomalies de fermeture du tube neural;
- Dysmorphies faciales
- Malformations des membres
- Anomalies cardiaques



# Quels sont les risques avec l'acide valproïque?

- Dose-dépendant :
  - 7 x plus de risque si posologie > 1000mg/j
  - posologie > 1,5g/j : taux à 24%
- Répercussion sur le dev. psychomoteur : **retard des acquisitions +++**
  - ↓ QI verbal de 10 points à 7-10 ans
  - ↑ troubles envahissants du comportement (- à 9% vs 0,5 dans la pop témoin)

# Que propose le Gynécologue ?

---

- A- Surveillance échographique
- B- Dosage d' $\alpha$ Foeto-Protéine
- C- Suivi Neurologique
- D- Interruption Médicale de Grossesse
- E- Informations sur les risques tératogènes

# CONCLUSION

- Ne pas surestimer les risques
- Quelle que soit la situation :
  - ne pas décider seul
  - travail coopératif
- Certains MTs clairement tératogènes
- Selon la période d'exposition, risque diffère
- Risque mal connu pour de nombreux méd.

# CONCLUSION

---

- **Suivi échomorphologique rigoureux**
- **Accueil pédiatrique du NNé à prévoir**
- **Suivi de l'enfant à prévoir (VPA)**