

EPILEPSIE ET GROSSESSE

B. ASSI*, Ph.. TAPIE**, M. TUILLAS**

RÉSUMÉ

L'analyse de la littérature médicale apprend que la grossesse de la femme épileptique sous traitement, peut parfois se compliquer. Ces complications sont variables ; elles sont quelquefois liées aux antiépileptiques (A.E.) déterminant des malformations congénitales parfois majeures (spina-bifida, fentes labio-palatines, ou malformations cardiaques), des avortements spontanés, des grossesses ectopiques. Pour prévenir ce risque, 2 fois plus fréquent que dans la population générale, des mesures s'imposent, il convient de prescrire, comme contraception orale, chez une patiente sous AE inducteurs enzymatiques, des pilules normodosées ; la monothérapie, et la prescription d'acide folique bien avant et pendant la grossesse, réduisent les risques de malformations ; ces derniers doivent être détectés tôt, grâce à une bonne surveillance échographique de la grossesse. L'administration de vitamine K, en fin de grossesse et en période néonatale, est une prévention des complications hémorragiques périnatales.

Mots clés : anti-épileptiques , tératogénicité - malformations ; grossesse ; acide folique ; vitamine K.

L'effet tératogène des antiépileptiques (AE) a été rapporté pour la première fois par MULLER-KUPPERS en 1963, chez un enfant de mère épileptique, traitée par phénytoïne (YERBY, 1991). Cet enfant avait une microcéphalie, une fente palatine, une malposition intestinale et un trouble du langage. Des fentes palatines peuvent être associées à des malformations cardiaques, chez des nouveau-nés, de mères épileptiques traitées pendant la grossesse, ce qui a fait émettre l'hypothèse qu'il existait une possible relation entre ces malformations et un effet tératogène probable des AE.

Outre les malformations, les complications sévères rencontrées au cours de la grossesse de la femme épileptique, sont un avortement ou une grossesse ectopique. Ces compli-

cations peuvent être liées, soit à la survenue de crises (état de mal épileptique ou crises généralisées tonico-cloniques) soit aux AE (doses élevées de médicaments ou polythérapie).

Pour le bon déroulement de la grossesse et de l'accouchement, des mesures préventives s'imposent chez la mère aussi bien avant, que pendant la grossesse, et ensuite chez le nouveau-né.

1) Contraception et antiépileptiques

Certains AE sont à l'origine d'un risque élevé d'échec de la contraception orale. C'est le cas des AE inducteurs enzymatiques du cytochrome P 450 hépatique. Les AE incriminés sont le phénobarbital, la phénytoïne, la primidine, la carbamazépine, l'éthosuccimide, le topiramate et l'oxcarbazépine. Ces AE inducteurs enzymatiques sont à éviter dans la mesure du possible, chez la femme sous contraception orale. Il faut préférer le valproate de sodium, la lamotrigine, la gabapentine, le felbamate et le vigabatrin, non inducteurs.

Ces AE inducteurs enzymatiques réduisent le taux d'œstradiol de 30 % pour MORREL (1996) et 40 % pour KRAUSS et al., (1996) ainsi que le taux de progestérone. La demi-vie des contraceptifs oraux est de ce fait réduite de moitié. Les risques d'échec de la contraception orale, avec risque de survenue de grossesses imprévues, se rencontrent plus fréquemment avec les pilules minidosées, contenant des doses d'éthinyl-œstradiol inférieures ou égales à 35 microgrammes.

Dans les cas où l'on ne peut pas disposer d'AE non inducteurs enzymatiques, comme c'est souvent le cas dans les pays économiquement faibles, il est recommandé d'utiliser des pilules contenant des doses d'éthinyl-œstradiol supérieures ou égales à 50 microgrammes (KRAUSS et al., 1996, MORELL, 1996). Si celles-ci sont mal supportées, en complément de pilules minidosées on peut utiliser

* Service de neurologie, CHU d'Abidjan - BP. V 166 ABIDJAN (Cote d'Ivoire)

** Service d'Explorations Fonctionnelles Neurologiques, CHU

LIMOGES 2, avenue Martin Luther King - 8 7042 LIMOGES CEDEX (France)

une contraception locale (spermicides, préservatifs, etc ... ; le stérilet ou la méthylprogestérone constituent d'autres alternatives chez les multipares ; une ligature de trompes, une ovariectomie ou une vasectomie (Réunion de consensus, 1992) ont des indications, bien entendu, à discuter très attentivement en raison du caractère définitif de ces méthodes contraceptives.

La survenue d'une métrorragie, chez une épileptique traitée, sous contraceptifs oraux, doit faire penser à un sous-dosage en éthinyl-œstradiol - il est alors indispensable d'apporter un supplément d'éthinyl-œstradiol de 50 à 70 microgrammes (KRAUSS et al., 1996)

2) Complications des antiépileptiques et mesures préventives

Dans la mesure du possible, la grossesse de la femme épileptique doit être programmée. Sans être alarmiste, il est important d'expliquer aux patientes les éventuels risques de malformations qui peuvent survenir au cours de la grossesse.

Le risque d'une grossesse anormale est 2 fois plus élevé chez la femme épileptique traitée que dans la population générale (YERBY, 1991, Réunion de consensus, 1992). Les taux annoncés dans ces services sont respectivement de 4 à 6 % versus (vs), 2 à 3 % et 29 % vs 16 % ; les différentes complications observées sont un avortement spontané (21 % vs 12,2) une grossesse ectopique (2,5 % vs 1,9 %), des malformations congénitales (5 % vs 1,9 %).

Les malformations congénitales peuvent être mineures, à type de dysmorphie crâniofaciales (6 à 46 %). Elle s'estompe le plus souvent avec l'âge. Elles sont parfois sévères : fentes labio-palatines (1,5 à 2 % vs 0,15 à 0,20 %), cardiopathies (0,5 à 2 %), spina-bifida (1,5 à 2 % vs 0,05 %). Concernant le spina bifida, le valproate de sodium et la carbamazépine sont incriminés.

Le risque de grossesse anormale serait proportionnel à la durée de l'épilepsie et du traitement AE. Ce risque est majoré par la polythérapie AE (MORREL, 1996, SAWHNEY et al., 1996). Le taux de malformations peut progresser de 30 pour 1000 avec la monothérapie à 55 pour 1000 avec une bithérapie, 110 pour 1000 avec une trithérapie et 230 pour 1000 avec une quadrithérapie. Il est toujours recommandé d'essayer d'obtenir le contrôle des crises avec si possible, un seul AE et avec des doses

minimales. Cette attitude est à préconiser dans les pays en voie de développement, où les moyens contraceptifs modernes ne sont pas toujours accessibles, et où les grossesses non planifiées sont fréquentes. Lorsque la grossesse est programmée, il est conseillé de prescrire de l'acide a 1 TDj 52.f sa 1 TDj 52.f s

En raison de la grande fiabilité de l'échographie, le dosage sanguin et/ou amniotique d'alpha-fœtoprotéine et de celui de l'acétyl-cholestérase, sont inutiles.

Le diagnostic précoce de malformations majeures peut permettre d'envisager une interruption thérapeutique de la grossesse après discussion avec la patiente, selon son désir et avec son consentement.

Lorsqu'on examine une patiente déjà porteuse d'une grossesse avancée, il ne faut pas modifier le traitement AE. Il faut, par contre, exercer une surveillance échographique et prescrire de l'acide folique et de la vitamine K (DREIFUSS, 1995). En effet, toute modification thérapeutique peut favoriser l'apparition de crises tonico-cloniques généralisées, survenant au cours de la grossesse, notamment d'un état de mal qui peuvent provoquer une mort fœtale, un avortement ou un accouchement prématuré.

3) Mesures préventives concernant le nourrisson

Pour prévenir les risques d'hémorragie néonatale, l'administration de vitamine K sera faite dès la naissance et sera poursuivie pendant le premier mois.

Il existe souvent un petit poids à la naissance (inférieur à 2500 g) et un risque d'hypotonie à la naissance, en raison du passage transplacentaire des AE, notamment avec le

phénobarbital et les benzodiazépines (KOCH S. et al., 1996). Cette hypotonie peut être à l'origine de troubles sévères de la fonction ventilatoire avec apnée, cyanose, détresse respiratoire. L'hypotonie rend également compte des troubles de la succion qui peuvent s'observer. Les troubles ventilatoires doivent être rapidement pris en charge. En cas de troubles importants de la succion, une alimentation par gavage sera mise en place, pendant les premiers jours.

L'allaitement est discuté. Il est conseillé par certains auteurs afin d'éviter le syndrome de sevrage, notamment lorsque la mère reçoit un traitement barbiturique ; d'autres auteurs le déconseillent en raison de la somnolence qu'il peut procurer chez le nourrisson avec un éventuel retentissement sur l'alimentation.

4) Conclusion

La grossesse de la femme épileptique se déroule le plus souvent sans complication. Mais parfois les médicaments AE peuvent perturber aussi bien la contraception que la grossesse. Il est important de savoir surveiller cette contraception et d'obtenir un bon équilibre de l'épilepsie avant la grossesse. Pendant celle-ci une bonne surveillance clinique et échographique associée à la prescription d'acide folique est indispensable jusqu'à l'accouchement.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - CORNELISSEN M., STEEGERS-THEUNISSEN R., KOLLEE L., ESKES T., MOTOHARA K. and MONNENS L.
Supplementation of vitamine K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency.
Am. J Obstet Gynecol. 1993, 168, part 11, 885-888.
- 2 - DREIFUSS F.E.
Prevention as it pertains to epilepsy.
Arch. Neurol. 1995, 52 : 364-366.
- 3 - KOCH S., JAGER-ROMAN E., LOSHE G., NAU H., RATING D. and HELGE H. -
Antiepileptic drug treatment in pregnancy : drug side effects in the neonate and neurological outcome.
Acta Paediatr 1996, 84 ; 739-746.
- 4 - KRAUSS G.L., BRANDT J., CAMPBELL M., PLATE C. and SUNIMERFIELD M.
Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions : a national survey of neurologies and obstetricians.

- Neurology 1996, 46- 1535-1539.
- 5 - MORREL M.J.
The new antiepileptic drugs and women : efficacy, reproductive health, pregnancy and fetal outcome.
Epilepsia, 1996, 37 (suppl. 6) : S34-S44.
- 6 - SAWHNEY H., VAVISHTA K.; KHUNNU B., GOEL P. and SAWNHEY I.M.S.
Pregnancy with epilepsy. A retrospective analysis.
International Journal of Gynecology and Obstetrics 1996, 54 : 17-22.
- 7 - YERBY M.S.
Pregnancy and teratogenesis.
Women and Epilepsy. Edited by MR. Trimble, 1991, John Wiley 6 Sons Ltd, 1 vol., 167-1192.
- 8 - REUNION DE CONSENSUS
La grossesse de la femme épileptique en 1992.
Abstract Neuro & Psy 1992, 3-11.