

L'ÉPILEPSIE ET LA JEUNE FEMME

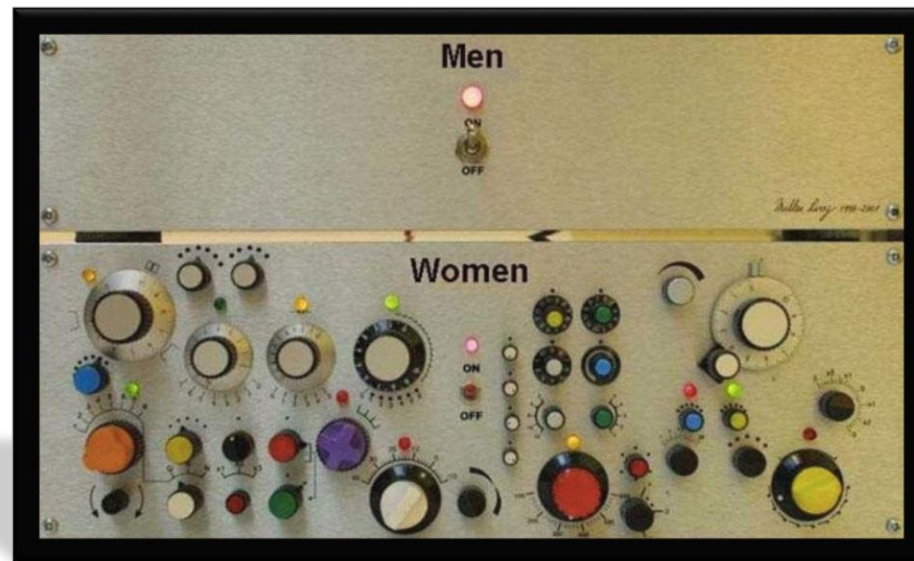
Elisabeth Simard Tremblay, MD, FRCPC, CSCN(EEG)

Neuropédiatre

Hôpital de Montréal pour Enfants

Plan

- L'épilepsie et le cycle menstruel
- L'épilepsie et la contraception
- L'épilepsie et la grossesse
- L'épilepsie et la santé des os



L'ÉPILEPSIE ET LE CYCLE MENSTRUEL

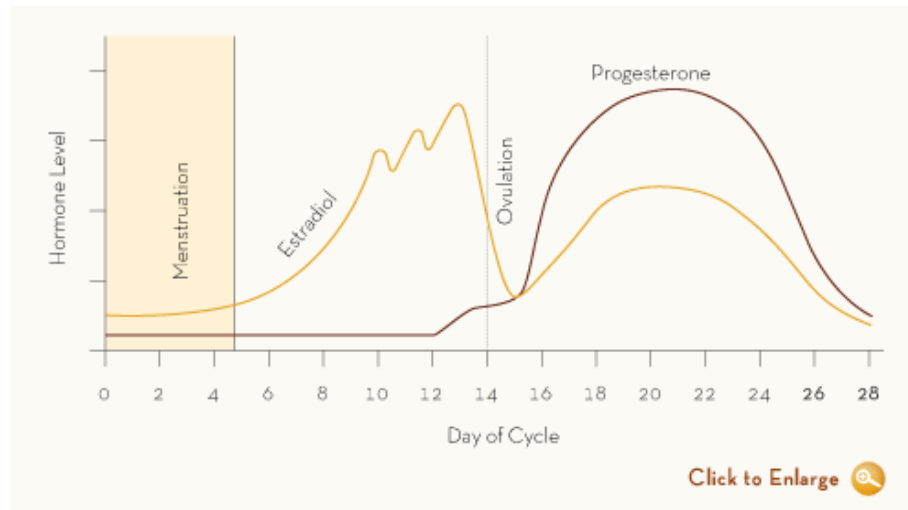
L'épilepsie et la jeune femme

L'épilepsie et le cycle menstruel

Effet de l'épilepsie sur le cycle menstruel

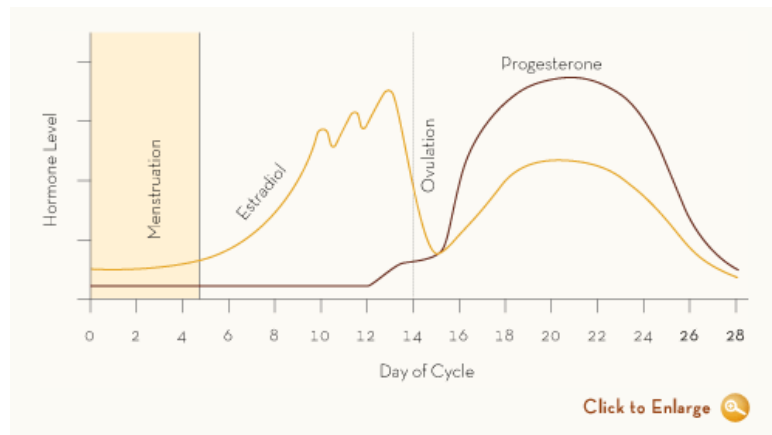
Effet du cycle menstruel sur l'épilepsie

- Effet des hormones sur le contrôle de l'épilepsie
 - Estrogène: effet **PRO**convulsivant
 - Progestérone: effet **ANTI**convulsivant



L'épilepsie et le cycle menstruel

- Épilepsie cataméniale
 - Définition: Augmentation des crises X2 durant certaines périodes du cycle menstruel.
 - 10-50% des femmes avec épilepsie
 - Trois types:
 - C1: autours des menstruations
 - C2: autours de l'ovulation
 - C3: cycle sans ovulation (anovulatoire)



L'effet des hormones sur la concentration des anticonvulsivants dans le sang peut aussi contribuer à l'augmentation des crises!

L'épilepsie et le cycle menstruel

- Traitement de l'épilepsie cataméniale
 1. Éviter les fluctuations hormonales
 - Pilule contraceptive en continue
 2. Plus hautes doses d'anticonvulsivants durant les périodes vulnérables
 - Clobazam
 - Acetazolamide

CONSEIL: Tenir un calendrier détaillé des crises en relation avec le cycle menstruel!

L'épilepsie et le cycle menstruel

**Effet de l'épilepsie sur
le cycle menstruel**

Effet du cycle menstruel
sur l'épilepsie

- Dysfonctions du cycle menstruel plus fréquentes chez les femmes avec épilepsie
 - 2.5X plus fréquentes que dans la population générale
 - Facteurs de risque
 - Fréquence élevée de crises (>5/an)
 - Utilisation de plusieurs médicaments pour contrôler les crises (polythérapie)
 - Utilisation de l'Acide Valproïque

L'épilepsie et le cycle menstruel

Effet de l'épilepsie sur
le cycle menstruel

Effet du cycle menstruel
sur l'épilepsie

- Dysfonctions du cycle menstruel plus fréquentes chez les femmes avec épilepsie
 - Types:
 - **Syndrome des ovaires polykystiques**
 - Plus fréquent chez les femmes avec épilepsie (10-20%)
 - Augmentation du risque si traitement avec **Acide Valproïque** (effet plus marqué chez les <20 ans)
 - Symptômes: irrégularité du cycle menstruel, augmentation de la pilosité/acné, prise de poids, etc...
 - Autres anomalies du cycle menstruel aussi plus fréquentes chez les femmes avec épilepsie (cycle irrégulier, anovulatoire, etc...)

L'ÉPILEPSIE ET LA CONTRACEPTION

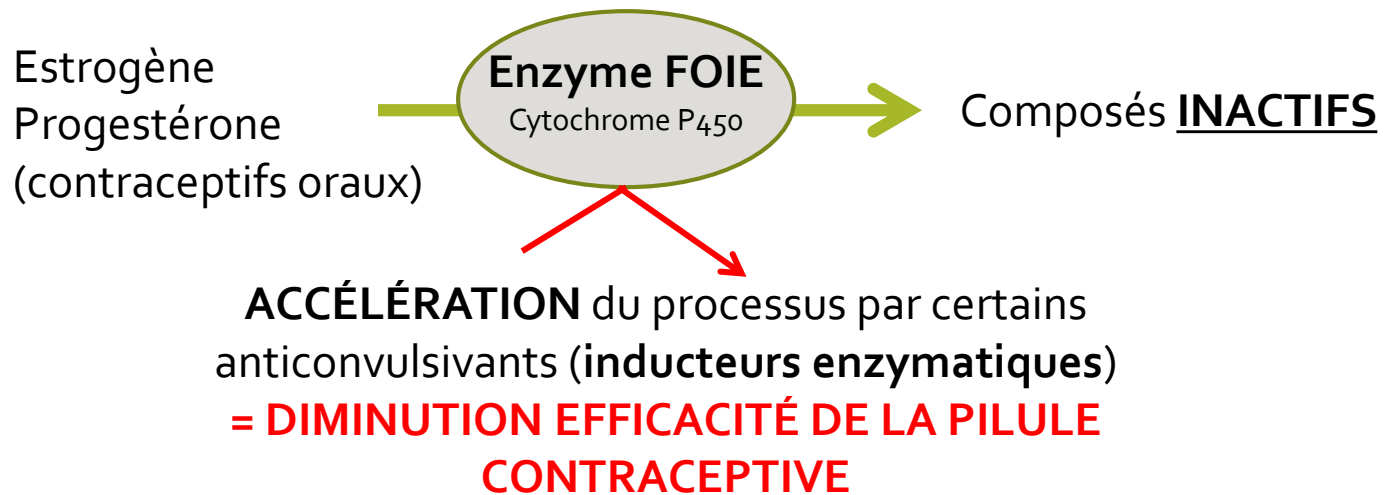
L'épilepsie et la jeune femme

L'épilepsie et la contraception

Effet de la **contraception**
sur le **anticonvulsivants**

Effet des **anticonvulsivants**
sur la **contraception**

- Effet des anticonvulsivants sur la contraception
 - Anticonvulsivants **inducteurs enzymatiques** peuvent diminuer l'efficacité de la pilule contraceptive



L'épilepsie et la contraception

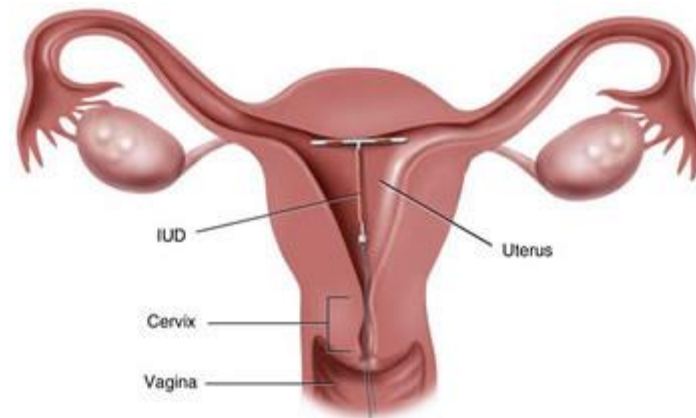
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques

Phenobarbital
Phénytoin (Dilantin)
Carbamazepine (Tegretol)
Oxcarbazepine à plus hautes doses (Trileptal)
Topiramate > 200mg/jour (Topamax)
Lamotrigine > 300mg/jour (Lamictal)
Clobazam
Eslicarbazepine
Rufinamide
Felbamate

Signe **d'échec** de la
pilule contraceptive:
**Saignements entre les
menstruations**

L'épilepsie et la contraception

- Méthodes de contraception à considérer chez les patientes sur anticonvulsivants inducteurs enzymatiques
 - **Stérilet** (Mirena, Jaydess, Kyleena)
 - Condom
 - Depo-Provera (IM depot medroxyprogesterone)



L'épilepsie et la contraception

Effet de la contraception sur le anticonvulsivants

Effet des anticonvulsivants sur la contraception

- Effet de la contraception sur les anticonvulsivants
 - Pilule contraceptive orale **DIMINUE** le niveau de **LAMOTRIGINE** (Lamictal) dans le sang (de 25-75%)
 - Possiblement le même effet, mais à moindre degré avec **l'Acide Valproïque**
- Méthodes contraceptives à considérer chez les patientes sur Lamotrigine
 - Pilule contraceptive
 - Augmenter la dose de Lamotrigine au début du traitement
 - Prendre la pilule contraceptive en continue (éliminer les fluctuations durant la semaine de placebo/pilules de sucre)
 - Autres méthodes:
 - **Stérilet** (Mirena, Jaydess, Kyleena)
 - Condom
 - Depo-Provera (IM depot medroxyprogesterone)

L'ÉPILEPSIE ET LA GROSSESSE

L'épilepsie et la jeune femme

L'épilepsie et la grossesse

- **Conclusion:** il est possible pour la femme avec épilepsie de mener à terme une grossesse sans complication.
- **Clef du succès:** planifier la grossesse et en discuter à l'avance avec son neurologue et gynécologue
 - Maximiser le contrôle des crises
 - Minimiser le nombre et les doses des anticonvulsivants



L'épilepsie et la grossesse

- **Maximiser le contrôle des crises**

- 84-92% des femmes qui n'ont pas eu de crise les 9-12 mois précédant la grossesse n'auront pas de crise durant la grossesse
- Risque des crises d'épilepsie durant la grossesse
 - Augmentation du risque de **chutes** pouvant mener à des complications chez la mère et le fœtus
 - Augmentation du risque de **prématurité**
 - Risque de manque d'oxygène chez le fœtus durant les crises prolongées ou fréquentes
- Diminution du niveau sérique de certains anticonvulsivants durant la grossesse contribue au risque de crises
 - Lamotrigine (Lamictal), Phénytoïn (Dilantin), Carbamazépine (Tegretol), etc..

L'épilepsie et la grossesse

- **Minimiser le nombre et les doses des anticonvulsivants**

- But: minimiser les risques pour le fœtus

- **Malformations congénitales**

- Risque chez la population générale: 2-3%
- Risque pour les grossesses exposées à des anticonvulsivants: 2-3X supérieur à la population générale
 - Un anticonvulsivant: 3-10%
 - Plusieurs anticonvulsivants: 17%
 - **Pire** si combinaison contient **Acide Valproïque**
 - Doses plus grandes associées à risque plus élevé
- Malformations congénitales se produisent **très tôt dans la grossesse**, souvent avant que la femme sache qu'elle est enceinte
 - Importance de planifier la grossesse **à l'avance** et, au besoin, d'ajuster le traitement de l'épilepsie

L'épilepsie et la grossesse

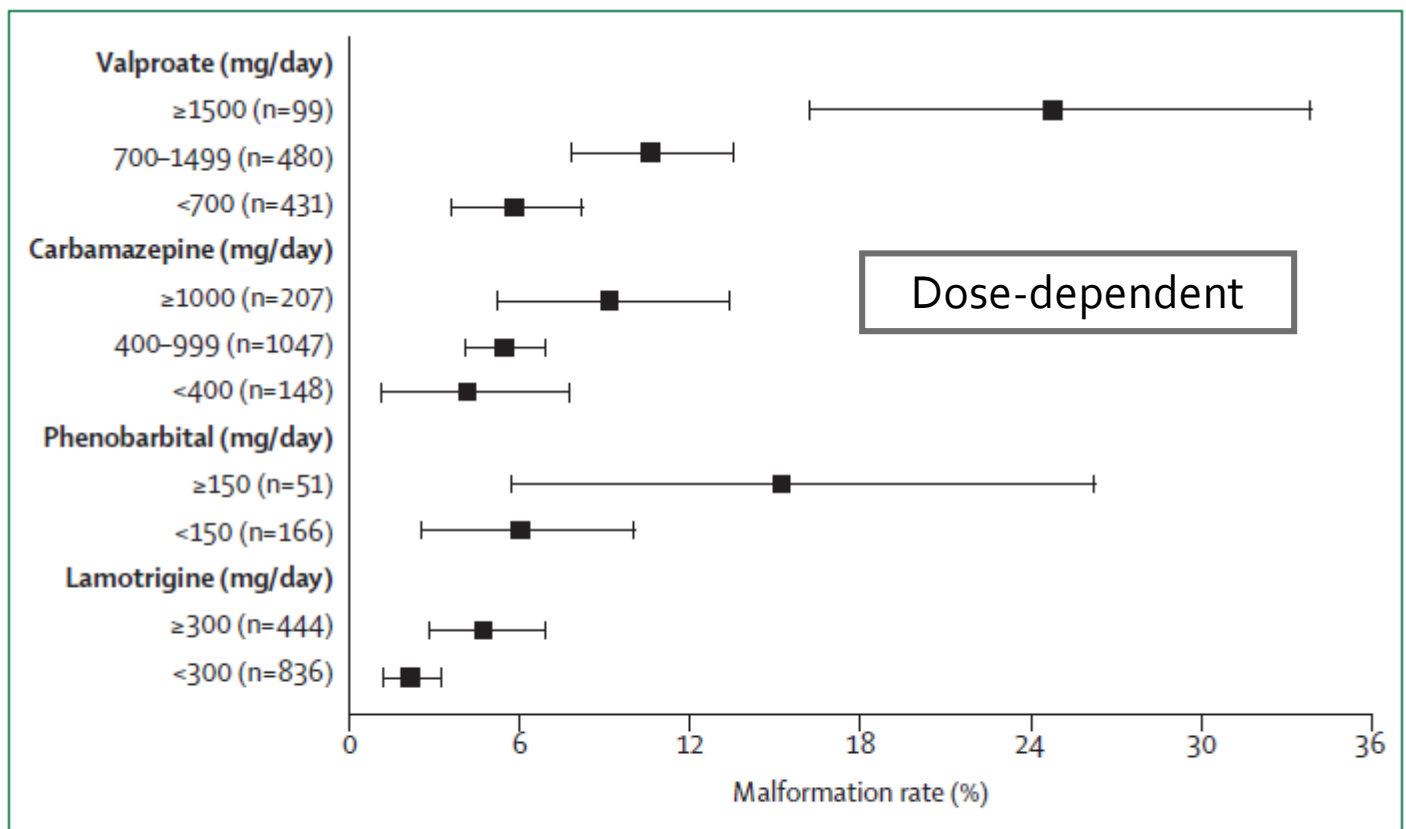
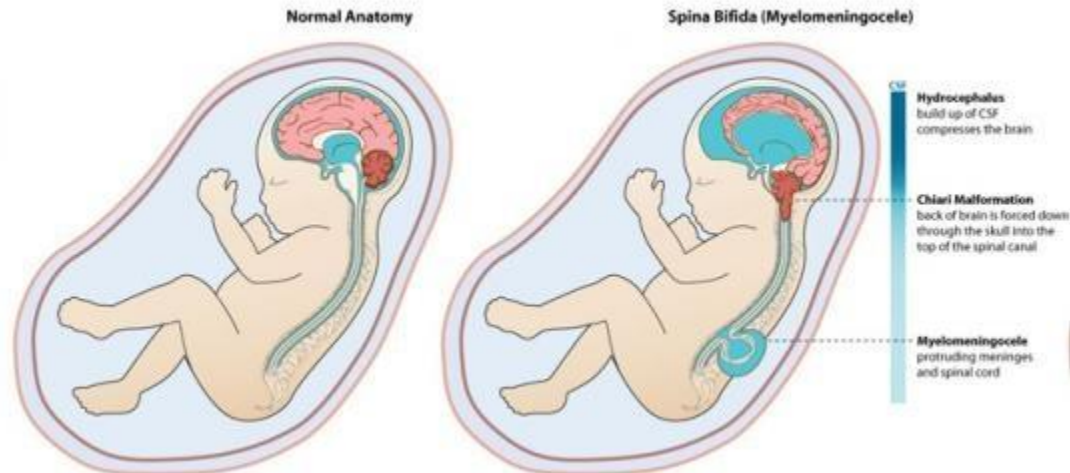


Figure 3: Rates of major congenital malformations at 1 year after birth in relation to exposure to antiepileptic drug monotherapy

Data from EURAP.³ Bars are 95% CI.

L'épilepsie et la grossesse

- **Minimiser le nombre et les doses des anticonvulsivants**
 - Malformations congénitales
 - Anomalies du tube neural



L'épilepsie et la grossesse

- **Minimiser le nombre et les doses des anticonvulsivants**

- **Malformations congénitales**

- **Anomalies du tube neural**

- Augmentation du risque chez le fœtus lorsque déficience en **acide folique** chez la mère
- Certains anticonvulsivants associés à une diminution de l'acide folique
 - Phénytoïn (Dilantin)
 - Carbamazépine (Tegretol)
 - Phénobarbital
 - +/- Acide Valproïque
- Anomalies du tube neural se produisent **très tôt** durant la grossesse

Supplémentation en acide folique à considérer et à discuter avec neurologue
(doit être débutée **AVANT** le début de la grossesse)

L'épilepsie et la grossesse

- **Minimiser le nombre et les doses des anticonvulsivants**

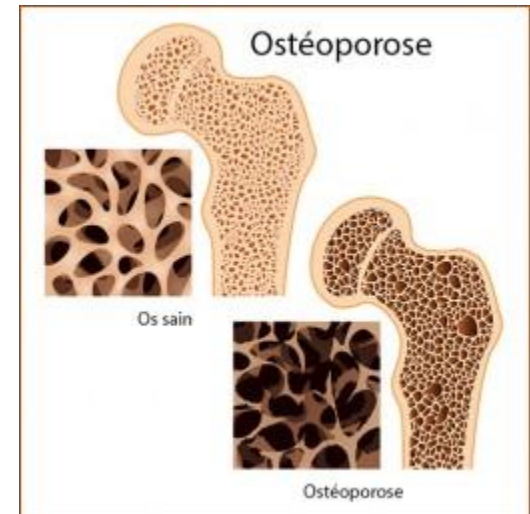
- But: minimiser les risques pour le fœtus
 - Effet des anticonvulsivants durant la grossesse sur le **développement** de l'enfant
 - Certaines études suggèrent une possible diminution du QI et/ou une augmentation du risque d'autisme chez les enfants exposés à l'**Acide Valproïque** durant la grossesse
 - Pire avec de plus hautes doses
 - Pire si combinaison de plusieurs anticonvulsivants

L'ÉPILEPSIE ET LA SANTÉ DES OS

L'épilepsie et la jeune femme

L'épilepsie et la santé des os

- Os principalement composés de calcium et de phosphate
- Vitamine D nécessaire pour l'absorption du calcium
- Densité osseuse maximale atteinte à 20-30 ans
 - Perte graduelle de la densité osseuse après
 - Importance de penser aux os tôt!
- **Patients avec épilepsie à risque d'ostéopénie et d'ostéoporose** (densité osseuse anormalement faible)
 - Facteurs de risque:
 - Traitement avec plusieurs anticonvulsivants
 - Femmes
 - Effet de certains anticonvulsivants sur la vitamine D
 - Déficit moteur causant immobilité
 - Diète cétogène
- Risque de **fractures** 2-6X plus haut
 - Densité osseuse anormale
 - Risque de chute durant crises d'épilepsie



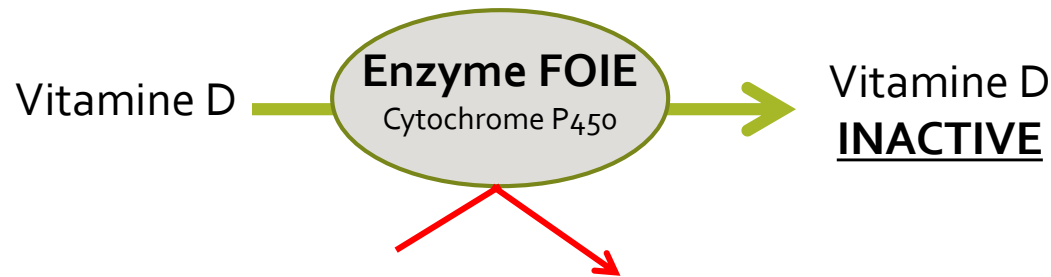
L'épilepsie et la santé des os

Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques

Phenobarbital
Phénytoin (Dilantin)
Carbamazepine (Tegretol)
Oxcarbazepine à plus hautes doses (Trileptal)
Topiramate > 200mg/jour (Topamax)
Lamotrigine > 300mg/jour (Lamictal)
Clobazam
Eslicarbazepine
Rufinamide
Felbamate

L'épilepsie et la santé des os

- Effet de certains anticonvulsivants sur la vitamine D
 - Inducteurs enzymatiques



ACCÉLÉRATION du processus par certains anticonvulsivants
(**inducteurs enzymatiques**)

= **Diminution de la vitamine D causant une diminution du calcium (donc diminution du dépôt de calcium dans les os)**

- **Acide Valproïque** semble avoir un effet négatif sur les os via d'autres mécanismes

Tableau 1 : Apports recommandés en vitamine D

Groupe d'âge	Apport nutritionnel recommandé (ANR) par jour	Apport maximal tolérable (AMT) par jour
Nourrissons 0-6 mois	400 UI (10 mcg)	1000 UI (25 mcg)
Nourrissons 7-12 mois	400 UI (10 mcg)	1500 UI (38 mcg)
Enfants 1-3 ans	600 UI (15 mcg)	2500 UI (63 mcg)
Enfants 4-8 ans	600 UI (15 mcg)	3000 UI (75 mcg)
Enfants et Adultes 9-70 ans	600 UI (15 mcg)	4000 UI (100 mcg)
Adultes > 70 ans	800 UI (20 mcg)	4000 UI (100 mcg)
Grossesse & Lactation	600 UI (15 mcg)	4000 UI (100 mcg)

Hôpital Sainte-Justine

Apports recommandés en calcium

Groupe d'âge	Apport nutritionnel recommandé (ANR) par jour	Apport maximal tolérable (AMT) par jour
Nourrissons 0-6 mois	200 mg *	1000 mg
Nourrissons 7-12 mois	260 mg *	1500 mg
Enfants 1-3 ans	700 mg	2500 mg
Enfants 4-8 ans	1000 mg	2500 mg
Enfants 9-18 ans	1300 mg	3000 mg
Adultes 19-50 ans	1000 mg	2500 mg
Adultes 51-70 ans		
Hommes	1000 mg	2000 mg
Femmes	1200 mg	2000 mg
Adultes > 70 ans	1200 mg	2000 mg
Grossesse & Lactation		
14-18 ans	1300 mg	3000 mg
19-50 ans	1000 mg	2500 mg

* Apport suffisant plutôt qu'apport nutritionnel recommandé.

Santé Canada

**Société
Canadienne de
Pédiatrie
Vitamine D 400UI
par jour pour
TOUS**

Supplémentation en Vitamine D (+/- calcium) à considérer fortement chez tous les patients avec épilepsie sous anticonvulsivants

Références

- Meier C and Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2011; 3(5): 235-243
- Noe KH and Pack AM. Women's issues and epilepsy. *Continuum Lifelong Learning Neurology* 2010; 16(3): 159-178
- Pack Alison. Bone health in people with epilepsy: Is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008; 17: 181-186
- Shellhaas RA and Joshi SM. Vitamin D and Bone Health Among Children With Epilepsy. *Pediatric Neurology* 2010; 42: 385-393
- Yi Fong C, Mallick AA, Burren CP, Patel JS. Evaluation and management of bone health in children with epilepsy on long-term antiepileptic drugs: United Kingdom survey of pediatric neurologists. *European Journal of Pediatric Neurology* 2001; 15: 417-423
- Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011; 83: 16-29
- Harden CL, Hopp J and Ting TY. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): 1. Obstetrical complications and change in seizure frequency. *Epilepsia* 2009; 50(5):1229-1236
- Harden CL, Hopp J and Ting TY. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): 111. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. *Epilepsia* 2009; 50(5):1247-125

Références

- Harden CL, Hopp J and Ting TY. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy- Focus on pregnancy (an evidence-based review): 2. Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia* 2009; 50(5):1237-1246
- Kini U, Adab N, Vinten J, Fryer A, Clayton-Smith J. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Archives of Diseases in Children* 2006; 91: F90-F95
- Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010; 75: 1954-60
- Noe KH, Pack AM. Women's issues and epilepsy. *Continuum Lifelong Learning Neurology* 2010; 16(3): 159-178
- Pamela Crawford. Best Practice Guidelines for the Management of Women with Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(9): 117-124
- Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walser G, Neururer S, Unterberger I, Luef G. Generalized tonic clonic seizure and antiepileptic drugs during pregnancy – a matter of importance for the baby? *Journal of Neurology* August 23rd 2012.
- Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurology* 2012; 11: 803-813
- Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* 2012: 1-6