

**SYNTHESE**

# Épilepsies

## Particularités de la prise en charge des filles et des femmes en âge de procréer

Validée par le Collège le 8 octobre 2020

**L'essentiel**

- Dès l'instauration d'un traitement antiépileptique chez une fille ou chez une femme en âge de procréer, il est indispensable de l'informer (ainsi que son représentant légal s'il y a lieu) sur les risques de troubles neurodéveloppementaux et sur les risques de malformations chez les enfants exposés *in-utero* aux antiépileptiques. Ces risques dépendent du type, du nombre et de la dose d'antiépileptiques administrés. En cas de projet de grossesse, le traitement devra être modifié s'il est tératogène, tout en maintenant le contrôle de la maladie épileptique.
- Les risques les plus élevés sont observés avec le valproate de sodium qui ne doit pas être utilisé chez les filles ou chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance des autres traitements indiqués. Dans ce cas, il doit alors être prescrit et dispensé avec un programme de prévention de la grossesse dans les conditions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et repris dans les documents de réduction du risque disponibles sur le site de l'ANSM ([cf. Mesures additionnelles de réduction du risque<sup>1</sup>](#)).
- Il appartient au prescripteur de délivrer aux couples une information claire, complète et à jour, sur les potentiels effets tératogènes et les bénéfices attendus des traitements mis en place. (AE) Avant de prescrire un antiépileptique à une patiente en âge de procréer, il est recommandé au prescripteur de s'informer, notamment auprès du Centre de référence des agents tératogènes, des dernières données disponibles sur les risques de malformation et de trouble neurodéveloppemental liées à l'usage de cet antiépileptique. (AE)

<sup>11</sup> <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Valproate-et-derivees>

# Troubles neurodéveloppementaux et malformations congénitales

## Troubles neurodéveloppementaux

Le risque de troubles neurodéveloppementaux varie selon les antiépileptiques.

Le risque est maximum chez les enfants exposés *in-utero* au valproate de sodium, en effet 30 % à 40 % des enfants sont atteints<sup>2 3</sup>. Il s'agit notamment, de troubles du spectre de l'autisme (environ 3 fois plus fréquent chez les enfants exposés par rapport aux populations témoins<sup>4</sup>) et de troubles du fonctionnement cognitif avec un QI diminué d'environ 10 points chez les enfants exposés par rapport aux enfants non exposés aux antiépileptiques ou exposés aux autres antiépileptiques. Les femmes avec épilepsie, ainsi que leurs partenaires doivent être informés des effets indésirables à long-terme sur le développement neurocognitif de l'enfant exposé *in-utero* au valproate de sodium. (AE) Les enfants exposés au valproate de sodium durant leur vie fœtale doivent bénéficier, après leur naissance, d'un suivi pour le repérage de troubles du neurodéveloppement<sup>5</sup>. (AE)

Concernant les autres molécules antiépileptiques, le risque n'est pas exclu, les données sont limitées et ne permettent pas de conclure formellement (tableau 1). Ce risque doit faire l'objet d'une information auprès de la patiente, son partenaire et/ou entourage. (AE)

Les médecins doivent déclarer au Centre régional de pharmacovigilance, les troubles du neurodéveloppement des enfants de mères traitées par des antiépileptiques.<sup>6</sup> (AE)

Tableau 1. Risque de troubles neurodéveloppementaux (avril 2018)<sup>7</sup>

Données trop limitées pour permettre une conclusion définitive (Pas de signal en termes de QI, évalué jusqu'à l'âge de 6 ans)	Données insuffisantes pour pouvoir conclure	Risque non exclu, à considérer	Risque avéré
Lamotrigine	Eslicarbazépine, éthosuximide, felbamate, gabapentine, lacosamide, lévétiracétam, oxcarbazépine, pérampandol, prégabaline, rétigabine, rufinamide, tiagabine, vigabatrin, zonisamide	Topiramate, Carbamazépine, Phénobarbital, Primidone, (fos)phénytoïne	Valproate

<sup>2</sup> [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Valproate medicines \(Epilim, Depakote\): contraindicated in women and girls of childbearing potential unless conditions of Pregnancy Prevention Program are met. Mis en ligne le 22 04 2018.](#)

<sup>3</sup> [Résumé des caractéristiques du produit \(RCP\) des médicaments contenant du valproate de sodium sur le site internet de l'ANSM.](#)

<sup>4</sup> [Résumé des caractéristiques du produit \(RCP\) des médicaments contenant du valproate de sodium sur le site internet de l'ANSM.](#)

<sup>5</sup> [Haute Autorité de Santé. Troubles du neurodéveloppement. Repérage et orientation des enfants à risque. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS: 2020.](#)

<sup>6</sup> [Signalement des événements sanitaires indésirables.](#)

<sup>7</sup> [Haute Autorité de Santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses. Rapport d'élaboration. Mise à jour : septembre 2018. Saint-Denis La Plaine HAS: 2018.](#)

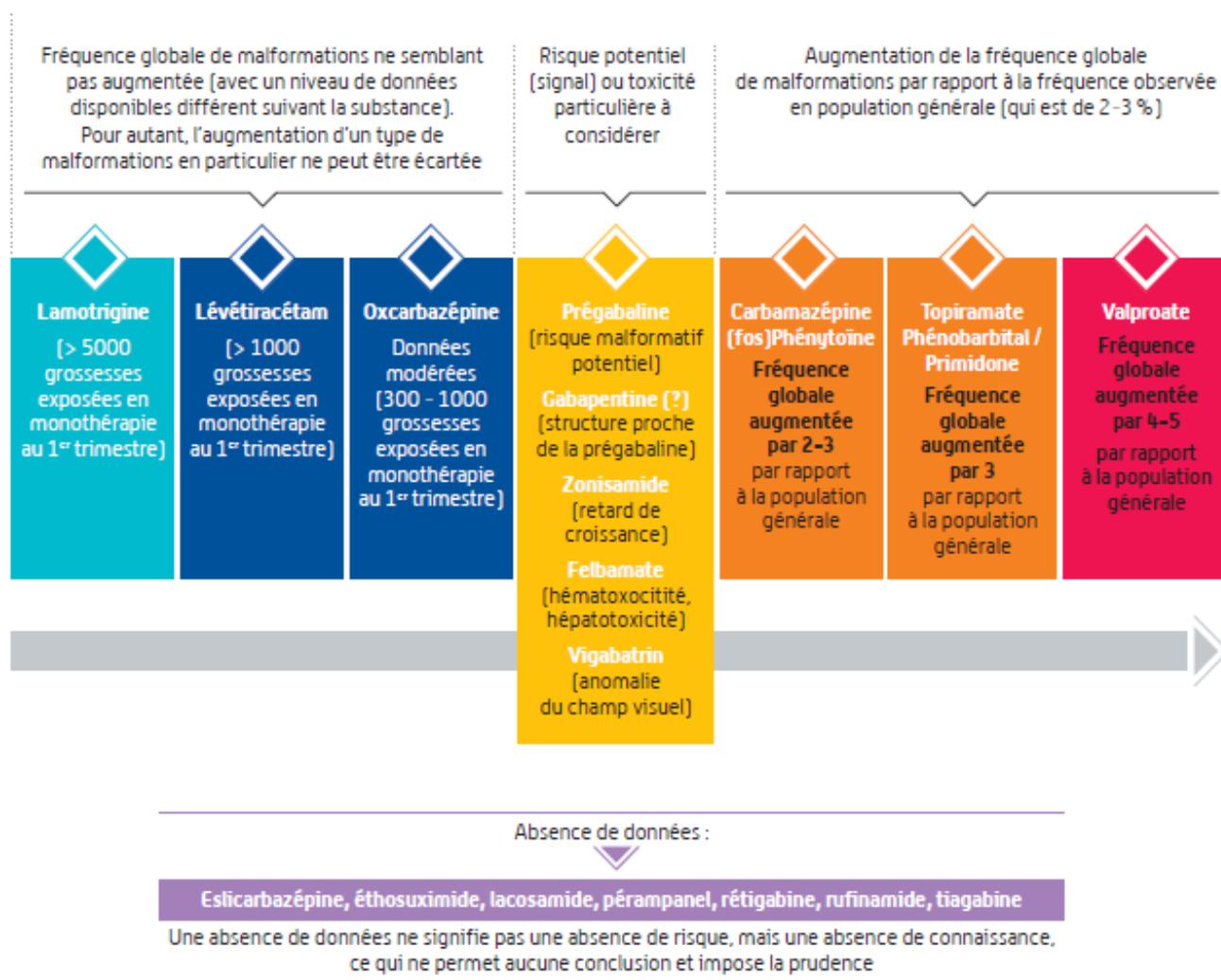
## Malformations congénitales

Le risque de malformations congénitales varie selon les antiépileptiques (tableau 2).

En l'état actuel des connaissances, le valproate de sodium est l'antiépileptique entraînant le plus de malformations et les polythérapies incluant du valproate de sodium sont à plus haut risque malformatif que celles n'en contenant pas. Environ 11 % des enfants nés de mères épileptiques traitées par valproate en monothérapie pendant la grossesse ont des malformations congénitales.

Le suivi échographique doit être adapté au niveau de risque de malformations congénitales. L'échographe effectuante les examens de dépistage doit être informé de la prise de médicament antiépileptique et du risque tératogène. En cas de risque élevé, une échographie supplémentaire peut être proposée au premier trimestre, en concertation avec un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal.

Tableau 2. Vue d'ensemble sur le risque global de malformations (avril 2018)<sup>8</sup>



<sup>8</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Antiépileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux. Synthèse. Saint-Denis: ANSM; 2019. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-Etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-de-troubles-neuro-developpementaux-Point-d-information>

## Contraception

En l'absence de projet de grossesse, la patiente en âge de procréer doit être informée qu'une contraception efficace et adaptée est recommandée pendant la durée du traitement.

La contraception chez la femme ayant une épilepsie traitée doit tenir compte des interactions entre antiépileptiques et contraceptifs. (AE)

- ➔ Chez les patientes ayant une épilepsie traitée par un antiépileptique inducteur enzymatique, les contraceptifs hormonaux (per os, implant ou voie intramusculaire) sont déconseillés. Il est conseillé de privilégier une contraception par dispositif intra-utérin ou par méthodes barrières sauf contre-indications majeures à discuter entre le neurologue et le gynécologue. Un DIU associé au lévonorgestrel peut être utilisé chez les patientes ayant une mauvaise tolérance à un DIU au cuivre. (AE).
- ➔ Chez les patientes traitées par un antiépileptique non inducteur enzymatique, toutes les méthodes de contraception peuvent être utilisées. (AE)

Concernant la contraception d'urgence, il n'y a pas de précautions particulières si le traitement antiépileptique n'est pas inducteur enzymatique. Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques diminuent l'efficacité de la contraception d'urgence médicamenteuse. Dans ce cas, le stérilet au cuivre reste la seule méthode recommandée. (AE)

## Adaptation du traitement en cas de projet de grossesse

Lors d'un projet de grossesse, la patiente ne doit pas arrêter ou tenter de diminuer d'elle-même la posologie du traitement sans avis médical, car cela peut être dangereux pour elle et pour son enfant à naître.

Dès qu'un projet de grossesse est évoqué, une consultation avec un neurologue est indispensable pour évaluer l'intérêt du traitement antiépileptique afin d'envisager son changement ou son arrêt ou une réduction de la dose à la dose minimale efficace. Une information complète et détaillée sur les risques doit être apportée à la patiente. Un équilibre doit être trouvé entre le risque de tératogénicité et le risque de crises tonico-cloniques généralisées. En cas d'épilepsie active, le but du traitement s'attachera principalement à éviter les crises tonico-cloniques généralisées ; les absences et les crises focales n'ayant pas de répercussions sur le fœtus.

Pour les épilepsies complexes, lors d'un projet de grossesse, une consultation pré-conceptionnelle pluridisciplinaire est indispensable (concertation entre le gynécologue-obstétricien, le neurologue, et éventuellement un généticien) afin de permettre une concertation avec les soignants de première ligne (médecin traitant, gynécologue, sage-femme etc.). Elle doit se conclure par un projet de prise en charge périnatale adaptée à chaque cas et donner lieu à un compte-rendu écrit. (AE)

Quand la grossesse est découverte alors qu'elle n'a pas été planifiée, il est recommandé une consultation urgente avec un neurologue et un suivi par un gynécologue. Une fois la grossesse débutée, il n'est pas recommandé de modifier le traitement sans avis spécialisé. (AE)

Un dosage des antiépileptiques en préconceptionnel (qui sert de référence et qui permettra une surveillance pendant la grossesse), est à réaliser au cas par cas, plus particulièrement pour les femmes sous antiépileptiques susceptibles d'avoir des modifications majeures de leur clairance au cours de la grossesse (lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, topimarate, et zonisamide). (AE)

## **Influence de la grossesse sur le contrôle de la maladie Épileptique**

La grossesse n'a pas d'influence démontrée sur le contrôle de l'épilepsie. Cependant, l'éventualité d'une recrudescence des crises justifie un suivi régulier rapproché au cours de la grossesse. (AE)

## **Influence de l'épilepsie sur la grossesse, l'accouchement et le post-partum : complications materno-fœtales obstétricales (hors risque de malformations congénitales et de troubles du développement)**

L'accouchement à domicile n'est pas recommandé pour une femme ayant une épilepsie. (AE)

L'accouchement dans l'eau n'est pas recommandé pour une femme ayant une épilepsie. (AE)

En fonction des risques pour l'enfant à naître, il est recommandé d'informer le pédiatre et l'équipe de la maternité, de façon à adapter la surveillance néonatale et les soins au niveau de risque pédiatrique. (AE)

En raison de la prise de traitement potentiellement tératogène, il est recommandé d'informer les professionnels de santé prenant en charge le nouveau-né de réaliser, au plus tôt après la naissance, une évaluation de l'enfant et de mettre en place un suivi post-natal adapté si nécessaire. (AE)

Dans le post-partum, il est recommandé de réajuster la posologie du traitement antiépileptique, si elle a été modifiée au cours de la grossesse. (AE)

Il est recommandé d'informer les parents des mesures de puériculture adaptées permettant d'éviter les traumatismes du nouveau-né en cas de crise chez la mère : change sur un support bas, accompagnement par une tierce personne lors du bain, installation en face à face pour une alimentation par biberon etc., et sur les particularités du post-partum (vigilance par rapport à la dette de sommeil, horaire des prises de traitement). (AE)

## **Allaitement**

L'allaitement maternel est à discuter au cas par cas chez une patiente ayant une épilepsie. (AE)

## **Intérêt de l'acide folique durant la grossesse et de la vitamine K après l'accouchement**

En population générale, la supplémentation en acide folique est efficace, s'il est pris précocement pour diminuer le risque de malformations congénitales, et en particulier le défaut de fermeture du tube neural (spina bifida). Néanmoins, Le bénéfice de la supplémentation en acide folique, avant la conception et en début de grossesse, n'étant pas établi pour les malformations liées aux antiépileptiques tératogènes, le suivi pré et postnatal sera identique que la patiente en ait reçu ou non. (AE) Chez la patiente avec épilepsie mais sans traitement, la dose est la même qu'en population générale, soit 0,4 mg par jour. (AE)

Comme dans la population générale, une supplémentation systématique en vitamine K de 2 mg per os, est recommandée chez le nouveau-né. Cette supplémentation est renouvelée à J3 et à 1 mois, si l'enfant a des facteurs de risque particuliers. (AE)

## Risque de transmission de la maladie à l'enfant à naître

L'information sur le risque de transmission peut inclure les éléments suivants (AE) :

- ➔ Même faible, le risque est plus important chez les patientes ayant une épilepsie généralisée idiopathique que chez les patientes ayant une épilepsie liée à des facteurs acquis ;
- ➔ Pour la plupart des enfants, le risque de développer une épilepsie est faible quand il ne s'agit pas d'une épilepsie monogénique.

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie	C	Faible niveau de preuve
B	Présomption scientifique	AE	Accord d'experts

Ce document présente les points essentiels de la publication : **Épilepsies Particularités de la prise en charge des filles et des femmes en âge de procréer**, Méthode, octobre 2020

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)