

Quoi de neuf en épilepsie? Focus sur la grossesse et la pharmaco-résistance

L. Maillard,

Service de Neurologie, CHU Nancy.

Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine.

UMR 7039, CNRS, Université de Lorraine.



Scandale de la Dépakine : un fonds d'indemnisation pour les victimes

🏠 > Société | 16 novembre 2016, 8h21 | [f](#) [t](#) [m](#) 0

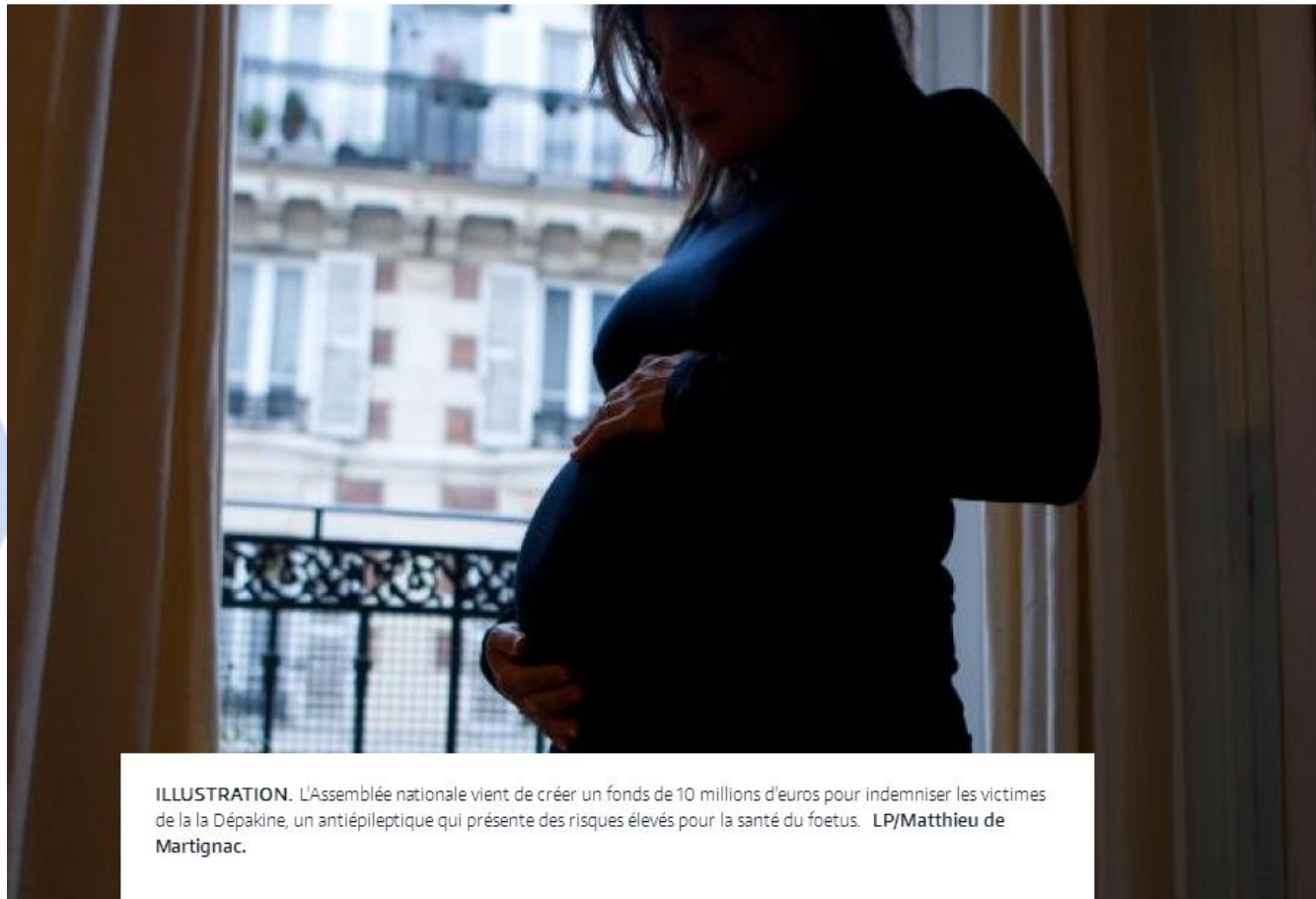


ILLUSTRATION. L'Assemblée nationale vient de créer un fonds de 10 millions d'euros pour indemniser les victimes de la Dépakine, un antiépileptique qui présente des risques élevés pour la santé du fœtus. **LP/Matthieu de Martignac.**

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES PAR VALPROATE

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge de voir être en âge d'être enceintes (ou âgées de procréer) soient pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste et par chaque patiente, avant le début de l'instauration de son traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

Il doit être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure elle est protégée par la loi, nom de son représentant* : _____

A

CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN PRESCRIPTEUR

- Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant* :

- Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10%) et un large éventail de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.
- La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.
- La nécessité d'une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer).
- La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement, au moins une fois par an, et si la patiente envisage une grossesse.
- La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information patient à la patiente elle-même/son représentant*.

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOIN REPRÉSENTANT

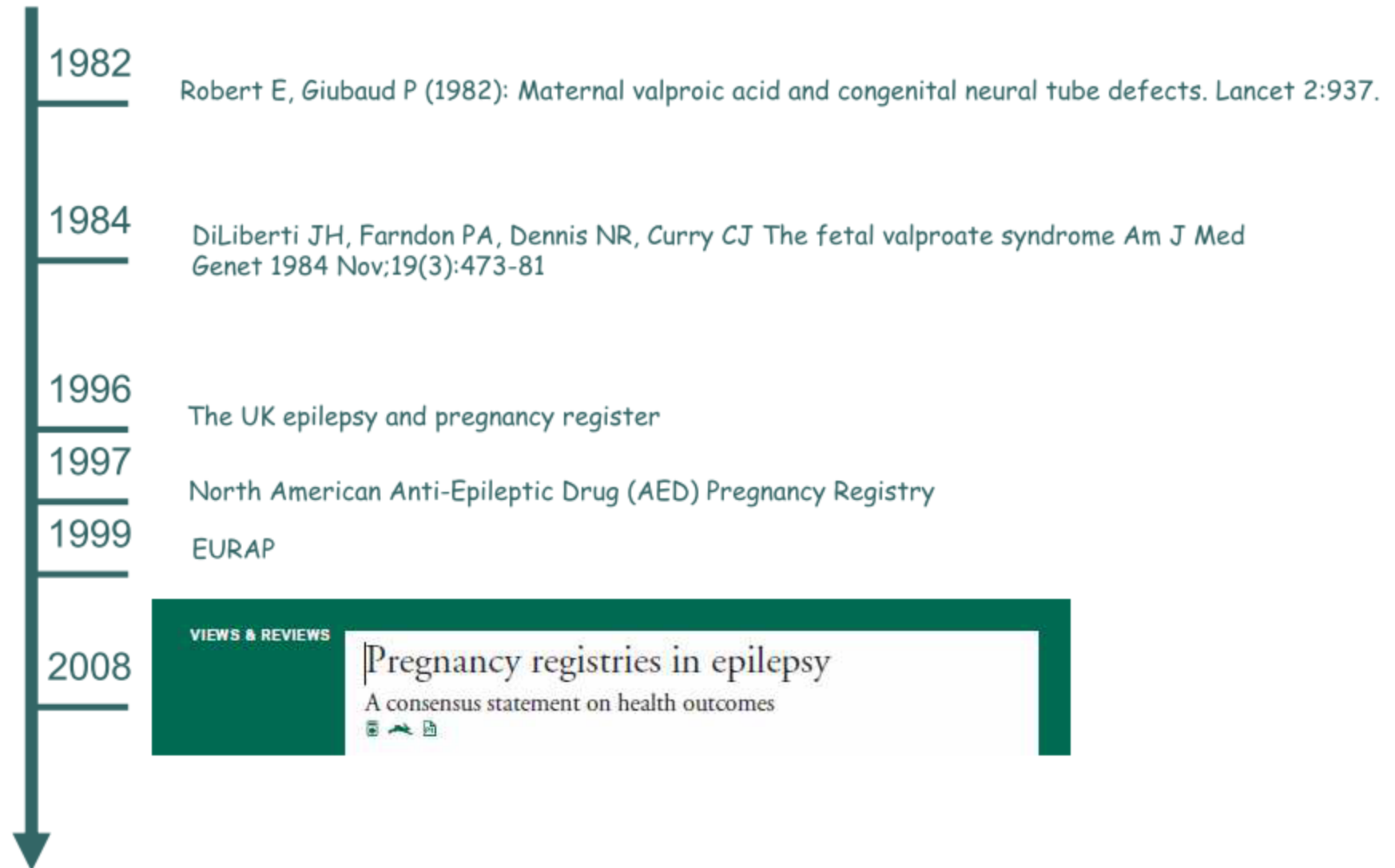
Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

Je soussignée(e) _____, comprends :

- Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.
- Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10%) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%).
- Que si je suis en âge de procréer, je dois utiliser une contraception efficace.
- Que je n'envisage pas de grossesse.
- Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an.
- Que je dois demander une consultation AMMT d'envisager de concevoir un enfant.
- Que en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter immédiatement mon médecin.

Nom de la patiente/représentant* : _____ Date : _____

Valproate de sodium et tératogénicité: quelle chronologie?



Valproate de sodium et tératogénicité: fréquence

Table 3. Frequencies of major congenital malformations (95% CI) with monotherapy with valproate, carbamazepine, and lamotrigine at different dose levels in EURAP, UKIre, and NAAPR

10% au-delà de 700mg/jour
Dose dépendant

	<1,000			<1,000		
	≥1,000	207	8.7 (5.2-13.4)	>1,000	170	5.3 (2.7-9.5)
Lamotrigine	<300	836	2.0 (1.2-3.2)	<200	1,143	2.1 (1.4-3.1)
	≥300	444	4.5 (2.77-6.87)	>200 to <400	665	2.4 (1.5-4.0)
				>400	267	3.4 (1.9-6.5)

NA, not available; MCM, major congenital malformation; EURAP, European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy; NAAPR, North American Antiepileptic Drug and Pregnancy Registry; UKIre, UK and Irish Epilepsy and Pregnancy Registers.

Valproate de sodium et tératogénicité: nature des malformations

- Malformations (Dg Echo):
 - Spina-bifida
 - Craniosténose
 - Fentes palatines
 - Hypospadias OR 4,8 {95% CI 2,9-8,1}
 - Polydactylie OR 2,2 {95% CI 1,0-4,5}
 - Malfo Cardiaques (CIV, CIA, Fallot, atrésie des valves pulmonaires, Hypo VG, HypoVD...)
- Anomalies du développement neurologique
- Valproate Syndrom
- Dose dépendant > 500mg/j

Valproate de sodium et troubles neuro-développementaux: chronologie

2000 Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet.* 2000;37(7):489-497.

2004 Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, Coyle H, Fryer A, Gorry J, Gregg J, Mawer G, Nicolaidis P, Pickering L, Tunnicliffe L, Chadwick D W The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575-1583

2009 Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian MA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW, for the NEAD Study Group* Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs *N Engl J Med* 2009;360:1597-605

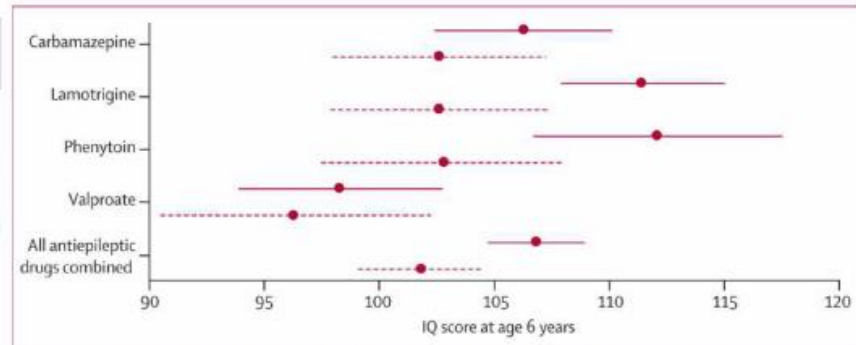
2013 Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW for the NEAD Study Group Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study *Lancet Neurol.* 2013 March ; 12(3): 244-252

2015 Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, Gummery A, Kneen R, Loring, DW, Mawer G, Meador KJ, Shallcross R, Clayton-Smith J, On behalf of the Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs A controlled cohort study *Neurology.* 2015;84: 390

Valproate de sodium et troubles neuro-développementaux: QI


NIH Public Access
Author Manuscript
Author Manuscript. Published in final edited form as: *Lancet Neurol*. 2013 March; 12(3): 244-252. doi:10.1016/S1474-4422(12)70323-X.
Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study
 Kimford J Meador, Gus A Baker, Nancy Browning, Morris J Cohen, Rebecca L Bromley, Jill Clayton-Smith, Laura A Kalayjian, Andres Kanner, Joyce D Liporace, Page B Pennell, Michael Privitera, and David W Loring¹ for the NEAD Study Group

224 enfants suivis sur 6 ans



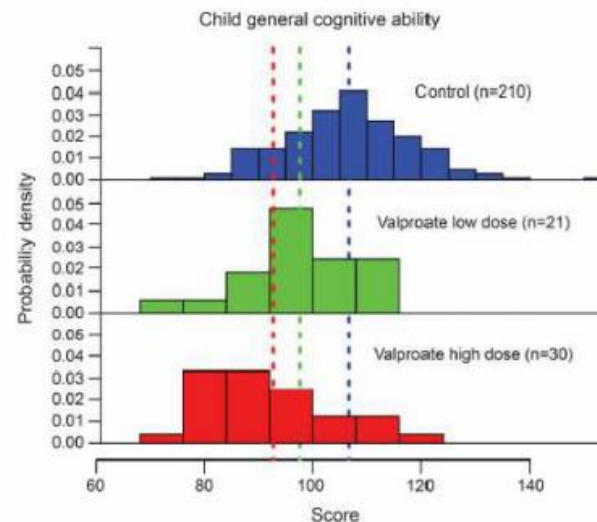
QI moyen sous VPA: 97 vs 105 (CBZ) ou 108 (LTG)
 Corrélation négative entre hautes doses de valproate et QI

IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs

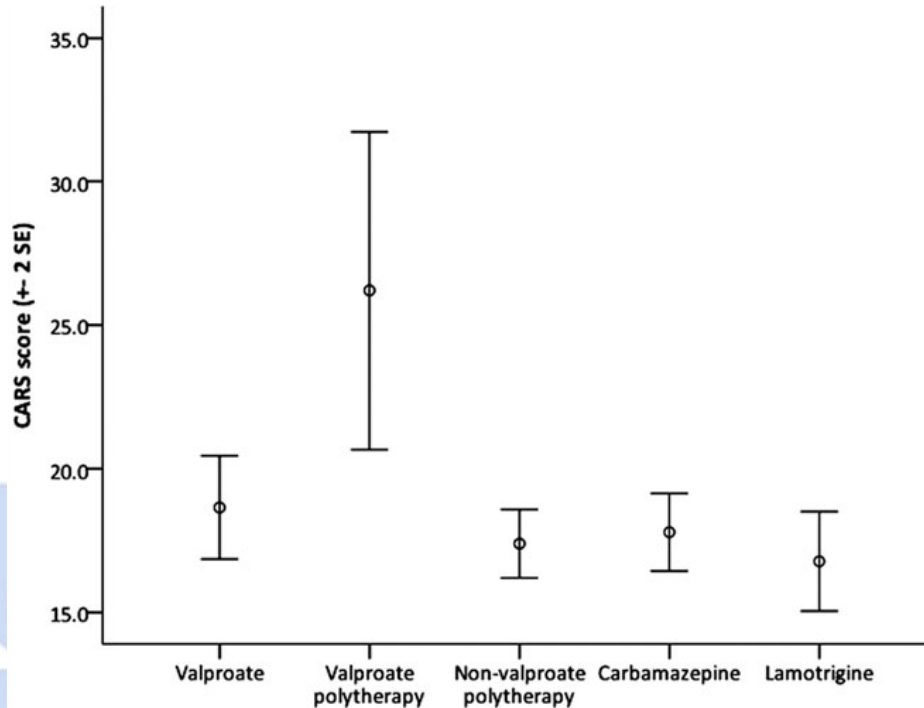
A controlled cohort study *Neurology*. 2015;84: 390

QI global plus bas en moyenne de 9.7 points chez enfants exposés à VPA > 800 mg/j

Figure 1 Distribution of IQ scores across the control and valproate-exposed groups



Valproate de sodium et troubles neuro-développementaux: Troubles du spectre autistique

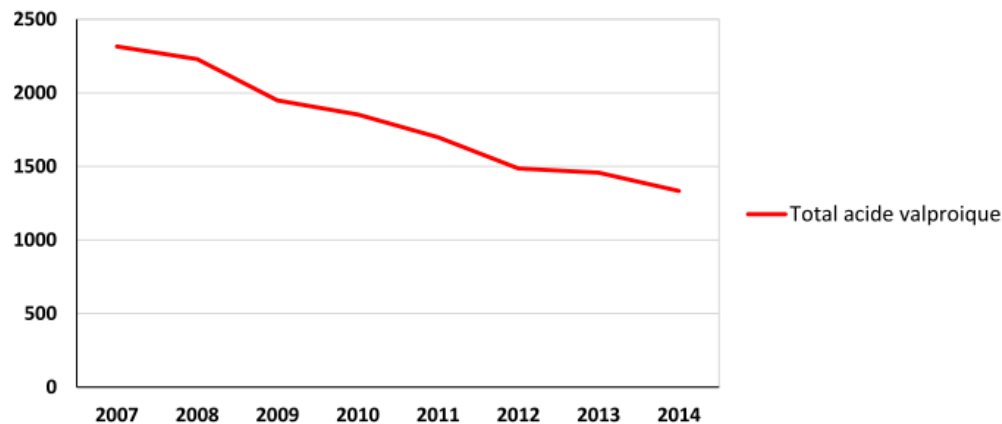


- Risque estimé en cas d'exposition:
- Au CBZ en monothérapie (5,9%)
- Au VPA en mono (7,7%)
- À une polythérapie (46,7%)

Epilepsie et grossesse: enquête de l'ANSM

► Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque - *Total*

- ◆ Au total: **14 322 grossesses** exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014
 - soit 1,9 grossesse exposée pour 1000 grossesses en France
- ◆ **Diminution de 42,4%** du nombre annuel de grossesses exposées entre 2007 et 2014
 - de 2 316 en 2007 à 1 333 en 2014



Epilepsie et grossesse: enquête de l'ANSM

Caractéristiques des prescripteurs d'acide valproïque pendant la grossesse

Spécialité du prescripteur*	Epilepsie (n=8 204)	Troubles bipolaires (n=6 149)
Médecin hospitalier	1 595 (19,4%)	2 011 (32,7%)
Généraliste libéral	5 496 (67,0%)	2 342 (38,1%)
Psychiatre libéral	128 (1,6%)	1 701 (27,7%)
Neuropsychiatre libéral	29 (0,4%)	40 (0,7%)
Neurologue libéral	755 (9,2%)	11 (0,2%)
Autre spé. libérale	201 (2,5%)	44 (0,7%)

- ◆ Entre 2007 et 2014, légère diminution de la part des prescriptions de généralistes dans les deux indications
 - De 67% à 61% pour l'épilepsie
 - De 38% à 34% pour les troubles bipolaires

Epilepsie et grossesse: en pratique

- Toute personne épileptique doit bénéficier d'un suivi neurologique régulier pour réévaluer le diagnostic et le traitement
- Toute femme en âge de procréer et souffrant d'épilepsie doit être informée:
 - Du risque tératogène et développemental qui est augmenté mais de façon inégale selon le médicament
 - De l'absence de contre-indication à la grossesse
 - De la nécessité de programmer sa grossesse
 - De la nécessité d'un suivi spécifique pré et post-conceptionnel (réseau neurologue-obstétricien)

Vrai ou fausse pharmaco-résistance? nouvelle définition

- Résistance aux traitement AE: “Echec à rendre le patient libre de crises avec deux tentatives de traitements AE bien tolérés, appropriés au type d'épilepsie et à des doses adéquates (en combinaison ou en monothérapie).
- “libre de crise”: période sans aucun type de crise d'au moins 3 fois l'intervalle inter-crise précédant le traitement et d'au moins 12 mois.

fausse pharmaco-résistance: qu'est-ce que c'est?

- Diagnostic erroné d'épilepsie (CPNE, Syncope)
 - *Kwan et al., 2011, NEJM*
- Utilisation d'une thérapeutique inappropriée ou insuffisante
 - Inappropriée au syndrome épileptique
 - Posologie insuffisante
 - Associations antagonistes
- Patient non compliant
 - Au traitement médicamenteux
 - Aux règles d'hygiène: sommeil, alcool
- Co-morbidités: SAOS

Suspicion de pharmaco-résistance: quelle stratégie?

Avis épiléptologique et video-EEG

Prise en charge médicale multidisciplinaire (Neuropsychologue, Psychiatre)

Prise en charge sociale

Essai de médicaments avec des mécanismes d'action différents des AE traditionnels

Chirurgie curative (cortectomie)
ou palliative: VNS, DBS

Suspicion de pharmaco-résistance: quelle stratégie?

- Doit prendre en compte d'autres facteurs de gravité tout aussi déterminant:
 - Âge du patient: petit enfant vs sujet âgé
 - Type d'épilepsie
 - Retentissement cognitif, social, familial, professionnel
 - Risques de traumatismes
 - Co-morbidités: psychiatrique, autres