

Épilepsie et cycle menstruel : épilepsie cataméniale, épilepsie et ménopause

*Epilepsy and menstrual cycle:
catamenial epilepsy, epilepsy and menopause*

L. Maitrot-Mantelet*, G. Plu-Bureau*

Chez la femme, il existe un lien incontestable entre le cycle menstruel et l'épilepsie, qui s'influencent de façon réciproque. L'augmentation de la fréquence des crises en rapport avec le cycle menstruel, appelée épilepsie cataméniale (EC), est fréquente, mais sa prise en charge thérapeutique demeure difficile. La péri-ménopause est une période favorisant l'aggravation des crises, surtout chez les femmes souffrant d'EC, en raison des fluctuations hormonales importantes qui caractérisent cette période de la vie génitale. À la ménopause, l'évolution de l'épilepsie est variable, mais la fréquence des crises a tendance à diminuer chez les femmes qui présentaient une EC et chez celles qui ont un syndrome climatérique modéré, ne nécessitant pas la prise d'un traitement hormonal de la ménopause (THM). En revanche, la prise d'un THM favorise l'exacerbation des crises, de façon proportionnelle à la substitution hormonale en estradiol. Enfin, l'épilepsie est associée à un risque augmenté d'ostéoporose, surtout en cas de traitement antiépileptique au long cours.

Lien entre hormones sexuelles et épilepsie

Les hormones sexuelles endogènes, estradiol et progestérone, par leurs variations cycliques de concentration et par leurs propriétés neuro-actives, jouent un rôle dans la physiopathologie de l'épilepsie en régulant l'excitabilité neuronale.

Les stéroïdes sexuels exercent à la fois des effets directs de brève latence sur certains récepteurs

membranaires et des effets à latence élevée, via des récepteurs nucléaires spécifiques (1).

L'estradiol exerce un effet excitateur par activation du récepteur NMDA au glutamate et diminution de la synthèse GABA-A ; il est donc proconvulsivant (2). À l'inverse, la progestérone, et plus particulièrement l'un de ses métabolites actifs, l'alloprégnanolone, exerce un effet inhibiteur, en agissant par activation du récepteur GABA-A. Elle est donc plutôt anti-convulsivante (3).

Réciproquement, l'épilepsie exerce une influence sur les cycles. En effet, les structures temporo-lobiques, impliquées dans les phénomènes épileptiques du lobe temporal, sont étroitement connectées à l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, l'épilepsie temporale droite peut être associée à un hypogonadisme hypogonadotrope, alors qu'une atteinte temporale gauche serait plus souvent associée au syndrome des ovaires polykystiques (4).

Épilepsie cataméniale

De définition controversée, on admet que l'EC correspond à la survenue exclusive ou à la recrudescence des crises lors d'une ou de plusieurs phases du cycle menstruel.

Classiquement, 3 catégories de crises cataméniales sont décrites : les 2 premières, qui surviennent au cours de cycles ovulatoires, sont soit péri-ovulatoires, soit péri-menstruelles ; le troisième type de crises survient pendant la phase lutéale chez les femmes qui ont des cycles anovulatoires. Les différentes catégories d'EC sont représentées sur la *figure* (5).

* Unité de gynécologie endocrinienne, hôpital Port-Royal, Paris.

Points forts⁺⁺

- » Les hormones sexuelles, par leurs variations cycliques de concentration, jouent un rôle dans la physiopathologie de l'épilepsie ; l'œstrogène est proconvulsivant, alors que la progestérone est anticonvulsivante.
- » L'épilepsie cataméniale (EC) correspond à la survenue ou à la recrudescence des crises lors d'une ou de plusieurs phases du cycle menstruel. Sa prise en charge thérapeutique – faisant appel soit à la progestérone naturelle, soit aux antiépileptiques –, est délicate.
- » La périménopause est une période favorisant l'aggravation des crises, surtout chez les femmes souffrant d'EC.
- » Après la ménopause, la fréquence des crises a tendance à diminuer chez les femmes qui présentaient une EC et chez celles qui ont un syndrome climactérique modéré. La prise d'un traitement hormonal de la ménopause favorise l'exacerbation des crises.

Mots-clés

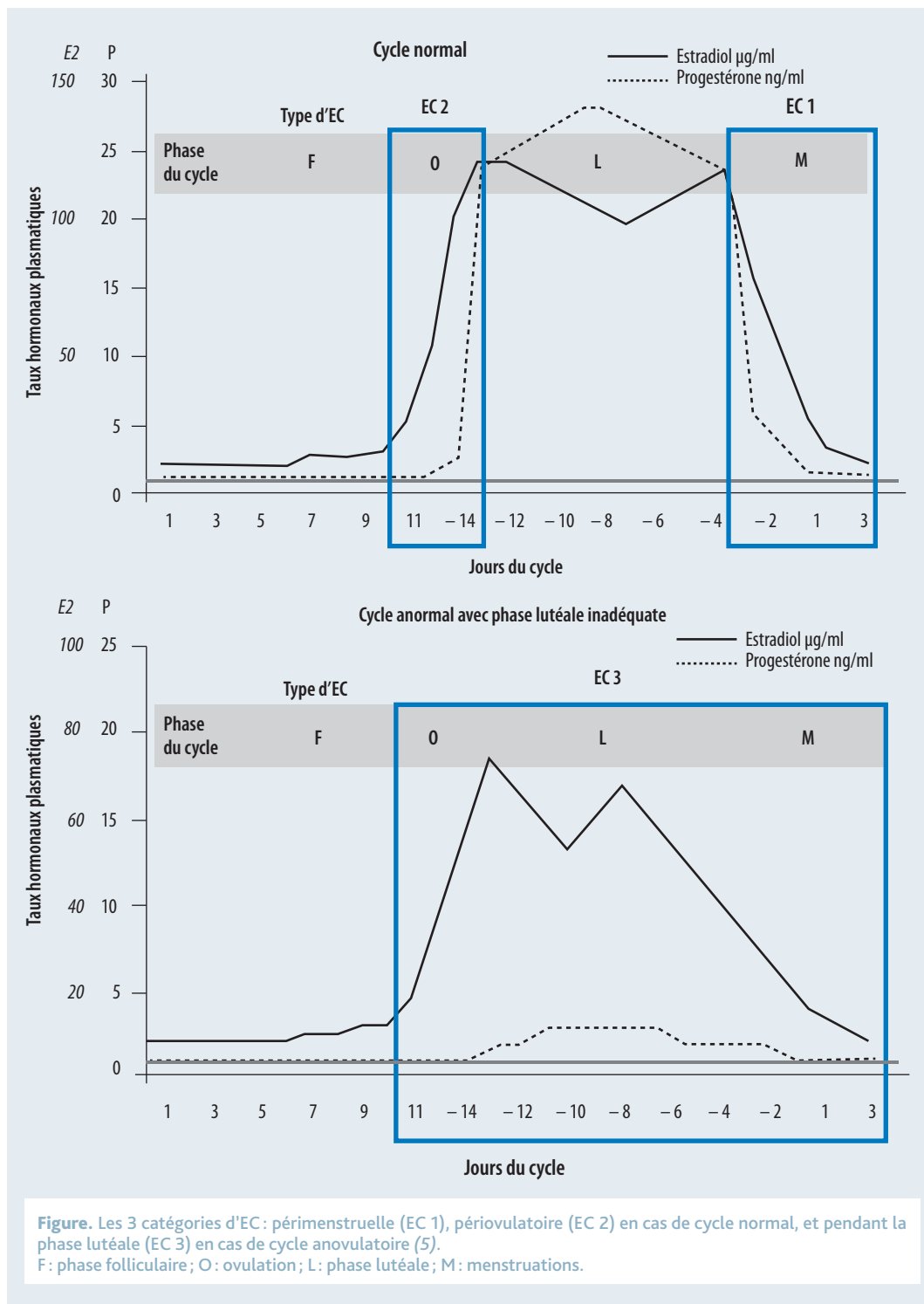
Hormones sexuelles
Cycle menstruel
Épilepsie cataméniale
Ménopause
Traitement hormonal de la ménopause

Highlights

- » The neuroactive properties of reproductive steroids and the cyclic variations in their serum concentration are important pathophysiologic factors in epilepsy. Estradiol is proconvulsant, whereas progesterone is anticonvulsant.
- » Catamenial epilepsy (CE) is defined by the onset or seizure exacerbation during one or more phases of the menstrual cycle. Its therapeutic management, using either natural progesterone or antiepileptic drugs, remains difficult.
- » During perimenopause, there is an increased risk for seizure onset or epilepsy worsening especially in women with previous CE.
- » After menopause, seizure frequency tends to decrease among women suffering from CE and those who have a moderate climacteric syndrome. Hormone replacement therapy may favor seizure exacerbation.

Keywords

Sexual hormones
Menstrual cycle
Catamenial epilepsy
Hormonal therapy



Le climat hormonal dans lequel s'inscrit l'EC est caractérisé soit par un taux de progestérone bas, soit par un climat d'hyperestrogénie (6).

La fréquence de l'EC, difficile à estimer pour des raisons méthodologiques, semble assez élevée. Elle concernerait aussi bien les patientes souffrant d'épilepsie généralisée que d'épilepsie partielle. Selon les études, 10 à 70 % des femmes décrivent une exacerbation des crises lors de l'une des 3 périodes du cycle décrites précédemment, et environ un tiers des patientes notent une multiplication par 2 de la fréquence critique quotidienne moyenne de leurs crises en période sensible. Les fluctuations des crises selon les phases du cycle concerneraient 70 % des femmes épileptiques (7).

De nombreux traitements ont été proposés, mais aucun d'entre eux ne s'est révélé véritablement efficace pour la prise en charge des femmes souffrant d'EC (8).

Il est important de recueillir précisément à l'interrogatoire les caractéristiques des crises et de vérifier si leur survenue est en rapport avec le cycle chez toutes les femmes épileptiques. En pratique, on demande à la patiente de tenir un calendrier de ses crises et des menstruations sur plusieurs cycles, afin d'établir un diagnostic précis de l'EC pour essayer de cibler au mieux les traitements.

Si le diagnostic est suspecté, une prise en charge concertée entre le neurologue et le gynécologue est souhaitable.

Parmi les traitements disponibles, on distingue des traitements hormonaux, prescrits préférentiellement si la femme ne prend pas de traitement antiépileptique, et des traitements non hormonaux à type d'anticonvulsivant.

L'objectif des traitements hormonaux est de rétablir un climat hormonal moins estrogénique, soit par augmentation du taux de progestérone circulante, soit par diminution du rapport estradiol/progestérone. Ainsi, plusieurs études rapportent une efficacité de la progestérone naturelle, à la dose de 100 à 200 mg/j, par voie orale ou vaginale, administrée de façon cyclique, soit quelques jours avant les règles en cas de crises péri-menstruelles, soit à partir du 15^e jour du cycle en cas de crises survenant pendant la phase lutéale chez les femmes qui ont des cycles anovulatoires (9). Contrairement à la progestérone naturelle, les progestatifs de synthèse sont peu ou non efficaces. L'acétate de médroxyprogestérone, progestatif de synthèse dérivé de la 17-OH progestérone, administré par voie parentérale à la dose de 120 à 150 mg toutes les 6 à 12 semaines, semble efficace sur la fréquence des crises (10). Son mode

d'action est cependant incertain : effet via l'aménorrhée qu'il induit ou activité anticonvulsivante ? Les progestatifs norstéroïdes, comme la noréthistérone, ne sont pas efficaces. Il n'y a pas, en revanche, de données concernant les progestatifs de synthèse dérivés des prégnanes et norprégnanes, largement utilisés en France. La contraception estroprogestative peut également être proposée en administration continue pendant 3 mois suivie d'une phase d'arrêt de 4 jours (8). Le citrate de clomifène, le danazol (androgène de synthèse) ou encore les analogues de la GnRH ont été également testés en traitement de l'EC, mais les données sont trop limitées pour conclure.

Chez les patientes prenant déjà un traitement anticonvulsivant, le clobazam, benzodiazépine utilisée en péri-menstruel à la dose de 20 ou 30 mg/j, s'est révélé plus efficace que le placebo dans un essai contrôlé de petite taille (11). Enfin, l'utilisation de l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, peut être une alternative en péri-menstruel, pour anticiper les crises d'EC (12).

Épilepsie et ménopause

Peu d'études ont évalué les influences réciproques de la ménopause et de l'épilepsie.

Les femmes épileptiques, et particulièrement celles souffrant d'EC, présentent plus souvent une insuffisance ovarienne prématurée que les femmes indemnes (13). Par ailleurs, l'âge de la ménopause semble être plus jeune chez les femmes qui ont des crises fréquentes.

La péri-ménopause, période caractérisée par des fluctuations hormonales importantes et un climat d'hyperestrogénie relative, est souvent marquée par l'exacerbation des crises d'épilepsie, surtout chez les femmes qui souffrent d'EC (14).

Après la ménopause, l'évolution des crises est difficilement prévisible. Dans une étude menée chez 49 femmes souffrant d'épilepsie avant la ménopause, une aggravation des crises était retrouvée chez 40 % des femmes interrogées, une amélioration chez 27 % et aucun changement chez 33 % d'entre elles (15). Après la ménopause, les taux d'hormones stéroïdiennes sexuelles étant nettement abaissés et plus stables, la fréquence des crises tend à diminuer, surtout lorsqu'elles étaient liées au cycle, qu'elles avaient commencé tardivement dans la vie génitale et qu'elles étaient bien contrôlées. Par ailleurs, l'âge de survenue de la ménopause et l'intensité du syndrome climatérique semblent avoir une

influence sur l'évolution des crises. En effet, si l'âge de survenue de la ménopause ne varie pas par rapport à celui de la population générale et/ou si le syndrome climatérique est modéré, les crises d'épilepsie ont tendance à s'améliorer (16).

L'utilisation d'un THM semble avoir une influence sur l'évolution des crises. Dans une étude transversale et dans un essai randomisé incluant 21 femmes, l'utilisation d'un THM à base d'estrogènes conjugués équinés et d'acétate de médroxyprogestérone est associée à une augmentation de la fréquence des crises, et ce de façon proportionnelle au dosage de la substitution hormonale (17). Aucune étude n'a analysé l'impact du THM prescrit en France, à base de 17- β estradiol et de progestérone naturelle.

Enfin, les femmes épileptiques sous traitement anticonvulsivant au long cours présentent un risque plus élevé d'ostéoporose et de fractures (18). Les mécanismes sont multifactoriels : action des traitements antiépileptiques sur le métabolisme osseux et sur le métabolisme de la vitamine D, fractures secondaires à des chutes lors des crises, effets des antiépileptiques sur la coordination motrice.

Dans ce contexte, des mesures préventives sont particulièrement indiquées. En cas de carence en vitamine D, une substitution correcte doit être

proposée. Par ailleurs, il est important que les apports calciques quotidiens soient suffisants. Enfin, l'activité physique doit être évaluée et des recommandations doivent être délivrées.

Une ostéodensitométrie pourra être réalisée en cas d'exposition de longue durée aux antiépileptiques, surtout en présence d'autres facteurs de risque d'ostéoporose associés (19).

Conclusion

Les fluctuations hormonales inhérentes aux différentes étapes de la vie génitale de la femme sont susceptibles d'influencer le cours de la maladie épileptique, comme en témoigne la recrudescence des crises à certains moments du cycle menstruel et à la périménopause. Après la ménopause, les taux d'hormones stéroïdiennes sexuelles étant plus stables, la fréquence des crises tend à diminuer, alors que la prise d'un THM semble favoriser leur recrudescence.

De la puberté à la ménopause, une étroite collaboration entre neurologues et gynécologues est indispensable afin d'améliorer la qualité de vie des femmes souffrant d'épilepsie, en leur proposant la stratégie thérapeutique la plus adaptée. ■

Références bibliographiques

1. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J* 1992;6:2311-22.
2. Smith SS. Estrogen administration increases neuronal responses to excitatory amino acids as a long term effect. *Brain Res* 1989;503:354-7.
3. Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD et al. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* 1986;232:1004-7.
4. Herzog AG. A Relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993;43:1907-10.
5. Backstrom T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand* 1976;54:321-47.
6. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1082-8.
7. Herzog AG. Catamenial epilepsy: definition, prevalence, pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008;17:151-9.
8. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(S9):117-24.
9. Herzog AG. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology* 1995;45:1660-2.
10. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV et al. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology* 1984;34:1255-8.
11. Feely M, Gibson J. Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1279-82.
12. Betts T, Crawford P. *Women and epilepsy*. London, UK: Martin Dunitz, 1998:27-8.
13. Klein P, Serje A, Pezzullo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1584-9.
14. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L et al. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1990;40:1402-7.
15. Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ et al. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:205-10.
16. Harden CL, Koppel BS, Herzog AG et al. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology* 2003;61:451-5.
17. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47:1447-51.
18. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors. *Seizure* 2008;17:181-6.
19. Crawford P, Appleton R, Betts T et al. Guidelines for management of women with epilepsy. *Seizure* 1999;8: 201-17.