

Folia Pharmacotherapeutica avril 2023

Sécurité des antiépileptiques chez la femme enceinte en dehors de l'épilepsie

Certains antiépileptiques sont tératogènes. Malgré le nom donné à cette classe de médicaments, leur usage est étendu à de multiples pathologies et la problématique de tératogénicité ne se limite pas aux patientes épileptiques. Une information claire sur les risques de tératogénicité de ces médicaments doit être communiquée dès le début du traitement à toutes les patientes en âge de procréer. Les possibles interactions avec les contraceptifs hormonaux sont également discutées.

Certains antiépileptiques (AE) sont tératogènes. Par tératogénicité, on entend dans cet article non seulement les malformations congénitales (MFC), mais aussi les troubles neurodéveloppementaux (TND) (voir plus d'infos).

De nombreux AE ont des applications thérapeutiques qui vont au-delà de l'épilepsie (voir plus d'infos). Les femmes épileptiques ne sont donc pas les seules pour lesquelles les AE constituent une menace tératogène.

Néanmoins, la majorité des données épidémiologiques disponibles à propos de l'utilisation des AE pendant la grossesse concerne des femmes épileptiques.

Les médicaments repris dans cet article sont ceux ayant une *indication officielle hors de celle d'épilepsie*. Nous ne considérerons pas la phénytoïne, le lévétiracétam, et les médicaments utilisés dans les syndromes épileptiques rares. Le lévétiracétam, dont le mode d'action est très différent des autres AE, n'a pas d'autres indications officielles que l'épilepsie où il se montre efficace et parmi les plus sûrs pendant la grossesse.



- Dans le groupe des *malformations congénitales*, c'est-à-dire présentes au moment de la naissance, on distingue les MFC majeures qui sont, entre autres, les anomalies cardiaques, les anomalies du tube neural, les fentes labio-palatines, et les hypospades ; et les MFC mineures, qui sont des anomalies structurales visibles ou pas, sans conséquence médicale importante⁴. Les *troubles neurodéveloppementaux*, qui eux apparaissent durant le développement de l'enfant, regroupent les retards de développement, le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), et les troubles du spectre autistique⁷.

- De nombreux antiépileptiques ont des *applications thérapeutiques qui vont au-delà de l'épilepsie* et qui sont décrites dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit). Certains sont aussi prescrits *off-label* pour le traitement des douleurs neuropathiques, des migraines ou des troubles bipolaires.

1. Risques tératogènes

Le topiramate

Indication(s) hors épilepsie : la prophylaxie pour la migraine de l'adulte (Résumé des Caractéristiques du Produit - RCP).

Le risque de **MFC** chez les enfants exposés in utero au topiramate au premier trimestre de grossesse est accru (4 à 5%) par rapport aux enfants de mères (avec ou sans épilepsie) non-exposées aux AE pendant la grossesse (2 à 3 % dans la population générale).^{3,4,15} Les données vont également dans le sens d'une relation dose-effet mais celle-ci reste à confirmer ; et aucune dose ne s'est avérée sans risque.^{3,7,14}

Il existe une association entre le topiramate et les *fentes labiales* avec ou sans fente palatine.^{4,13,14,15} L'augmentation de ce risque est plus prononcée chez les femmes épileptiques, qui ont donc utilisé des doses plus élevées de topiramate, que chez les femmes sous topiramate pour une autre indication.¹²

Des données cliniques soutiennent que l'utilisation du topiramate pendant la grossesse augmente la probabilité de *faible poids gestationnel*.^{3,13,14}

Très peu de données existaient sur le risque de **TND**, jusqu'à ce qu'une publication récente attire l'attention sur un risque trois fois plus grand de TND chez les enfants exposés in utero au topiramate^{2,7,14} (voir plus d'infos). Suite à ces observations, une évaluation des risques de TND chez les enfants dont les mères ont pris du topiramate pendant leur grossesse est en cours au niveau européen (EMA) (voir plus d'infos).



- La publication récente signalant un risque de *TND* avec le topiramate est une étude de cohorte, dont les données sont issues de plusieurs registres nordiques, avec inclusion de 24 825 enfants exposés in utero à au moins un médicament antiépileptique (65% dans l'indication d'épilepsie) et suivis en moyenne jusqu'à leur 8ème année. Concernant le topiramate, 471 enfants y ont été exposés in utero. Sur ces 471 enfants, un risque augmenté de troubles du spectre autistique et de déficience intellectuelle est retrouvé. *Pour la déficience intellectuelle*, à l'âge de 8 ans, les incidences cumulées sont de 2,0% chez les enfants exposés in utero contre 0,3 % pour la population générale. *Pour les troubles du spectre autistique*, 3,3% des enfants exposés in utero au topiramate sont concernés contre 0,8% dans la population générale².

- Suite aux résultats de cette étude, le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments, a débuté, en juillet 2022, une évaluation des risques de TND chez les enfants dont les mères ont pris du topiramate pendant leur grossesse. Les recommandations du PRAC ne sont pas encore disponibles à ce jour.

La gabapentine

Indication(s) hors épilepsie :

- le traitement des douleurs neuropathiques (RCP) (voir Folia janvier 2023).
- *off-label*, sans beaucoup d'arguments, pour le traitement des lombalgies chroniques (voir Folia février 2018).

Les données publiées chez les femmes exposées à la gabapentine en monothérapie au premier trimestre de la grossesse sont limitées et aucune **MFC** particulière attribuable à ce médicament n'est retenue à ce jour^{3,4,7,13,14,15,16}. Une augmentation de la prématurité, un faible poids de naissance, et des symptômes de sevrage en cas d'exposition au 2ème et/ou 3ème trimestre de la grossesse ont été évoqués^{3,13,14}.

Concernant une relation dose-effet, les données sont absentes⁷.

A ce jour, les données cliniques sur un risque de **TND** après une exposition in utero à la gabapentine sont quasiment inexistantes, ce qui ne permet aucune évaluation^{3,7,14}.

Des doutes par rapport aux risques de MFC et de TND persistent.

La prégabaline

Indication(s) hors épilepsie :

- le traitement des douleurs neuropathiques chez l'adulte (RCP).
- le traitement des troubles anxieux généralisés chez l'adulte (RCP).
- *off-label*, sans beaucoup d'arguments, pour le traitement des lombalgies chroniques (voir Folia février 2018) et le syndrome des jambes sans repos (voir Folia février 2015).

Bien que les données disponibles avant 2020 sur le risque de **MFC** après exposition in utero à la prégabaline étaient limitées, leurs résultats n'étaient pas univoques^{6,7,13} (voir plus d'infos). En 2020, un risque augmenté de MFC (anomalies du système nerveux central, de l'œil, de l'appareil uro-génital et des fentes faciales) a été signalé⁵ (voir plus d'infos). Toutefois, certaines sources considèrent à ce jour qu'aucune augmentation du risque malformatif n'est retrouvé suite à la prise de prégabaline au premier trimestre de grossesse^{13,14}. Concernant une relation dose-effet, les données sont absentes⁷.

Les données relatives au risque de **TND** suite à une exposition in utero à la prégabaline seule sont très limitées et ne permettent aucune conclusion^{3,7,13,14} (voir plus d'infos).



- Résultats non univoques sur le risque de *MFC* avec notamment une étude prospective qui a rapporté un triplement du risque, qui est statistiquement significatif, de malformations chez les enfants exposés in utero à la prégabaline par rapport aux enfants non-exposés⁶.
- Concernant le signal d'un risque augmenté de *MFC* : celui-ci repose sur les résultats d'une étude de sécurité post-Autorisation de Mise sur le Marché, portant sur plus de 2 700 expositions à la prégabaline au premier trimestre⁵. Le risque mesuré de *MFC* (5,9%) était légèrement plus élevé par rapport au groupe non-exposé (aucun antiépileptique) (4,1%), mais non significatif (ratio de prévalence 1,14, IC 95% 0,96-1,35). Par rapport aux groupes témoins exposés à la lamotrigine ou à la duloxétine, cette différence était juste significative⁵. Mais étant donné le faible nombre de malformations et l'influence possible d'autres facteurs, il est impossible de tirer des conclusions claires¹⁴.
- Concernant le risque de *TND* : une de nos sources mentionne qu'une étude chez plus de 1 600 enfants exposés in utero n'a pas mis en évidence de risque accru de retard mental, de troubles de la parole et de *PDD-NOS* (*Pervasive childhood developmental disorder*, terme parfois utilisé pour décrire une forme moins spécifique et plus légère de trouble du spectre autistique).

Le valproate (acide valproïque)

Indication(s) hors épilepsie :

- le traitement des troubles bipolaires (pas tous les RCP).
- *off-label*, avec un certain nombre de preuves, dans le traitement prophylactique des migraines.

Assez rapidement après sa mise sur le marché en 1970, l'exposition in utero au valproate et sa possible association avec un risque tératogène accru ont fait l'objet de discussions dans la littérature avec apparition de rapports documentant une série de **MFC**^{4,15}. L'incidence des MFC chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10 à 11 % (augmentation de la fréquence globale de malformations de 4-5 fois)⁷ (voir plus d'infos).

Plus tard, il a été démontré que le valproate peut entraîner une très nette augmentation des **TND** (chez 30 à 40 % des enfants exposés in utero au valproate), avec un risque avéré de *retards de développement*, de *QI diminué*, et de *troubles du spectre autistique*^{3,4,7,13,14,15,16} (voir Folia mars 2015). Comme le risque malformatif, le risque de TND est élevé et avéré⁷. Les données concernant une augmentation du *trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité* (TDAH) chez les enfants exposés in utero au valproate (par rapport à ceux non-exposés) ne sont pas univoques^{4,7,13,14,16}.

Toutes les doses de valproate comportent un risque, mais les données montrent que plus la dose de valproate est élevée, plus les risques de MFC et de TND de l'enfant sont importants^{3,9,13,14}.



L'EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) a publié une large étude de cohorte et a fourni les preuves pour confirmer la tératogénicité du valproate⁸. Les malformations les plus souvent rencontrées avec le valproate incluent des anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida essentiellement); des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses ; des malformations cardiaques, rénales et uro-génitales ; des malformations des membres et du squelette (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs^{4,7,13,14,15,16}.

La lamotrigine

Indication(s) hors épilepsie : prévention des épisodes dépressifs chez les patients ayant un trouble bipolaire (RCP).

La majorité des données (> 5 000 grossesses exposées en monothérapie au premier trimestre) indiquent que la lamotrigine n'est pas associée à une augmentation du risque de **MFC**^{3,4,7,13,14}. Des cas de fentes labiales ont été rapportés dans une étude mais l'absence de confirmation par d'autres études ne permet

pas de retenir ce risque^{4,7,15}.

Les données disponibles sur les **TND** après une exposition prénatale à la lamotrigine ne suggèrent pas un risque accru de TND, mais ces données sont trop limitées pour permettre une conclusion^{3,7,13,14}.

Une relation dose-effet est rapportée dans une étude mais n'est pas retrouvée dans trois autres études de même ampleur^{4,7,8}.

La carbamazépine

Indication(s) hors épilepsie :

- la névralgie du trijumeau et la névralgie glossopharyngienne (RCP).
- les troubles bipolaires (RCP).

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la carbamazépine au premier trimestre de la grossesse sont très nombreuses^{4,14}. Le risque **MFC** est plus élevé (fréquence multipliée par trois par rapport à la population générale) que chez les enfants nés de mères épileptiques non-exposées à des AE pendant la grossesse^{3,4,7,13,16} (voir plus d'info).

Les données vont dans le sens d'une relation dose-effet, avec un risque de malformations particulièrement augmenté avec, selon les études, des doses supérieures à 700 mg/jour¹³, voire 1000 mg/jour^{3,4,7,14,16}.

Les études relatives au risque de **TND** chez les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse sont contradictoires et ne permettent pas d'exclure un risque^{7,13,14,16}.



Les données actuellement disponibles montrent un risque accru d'anomalie de fermeture du tube neural, et en particulier de *spina bifida* chez les enfants exposés in utero à la carbamazépine, par comparaison aux enfants non-exposés aux antiépileptiques^{4,7,13,14,16}. Les données concernant un risque de *malformations cardiaques, de fentes labiales et/palatines, des hypospadias, une dysmorphie faciale, et hypoplasie des doigts* chez les enfants exposés in utero à la carbamazépine ne sont pas univoques^{4,7,13,14,16}. Un *syndrome fœtal de la carbamazépine* a été évoqué, consistant en des anomalies crânio-faciales mineures, une hypoplasie des ongles et un retard de développement. Cette dernière anomalie est toutefois controversée ; certaines études ont révélé un léger retard mental, d'autres non¹⁵.

Les risques concernant la perte et le retard de croissance du fœtus sont incertains³. L'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine pourrait en théorie être responsable de troubles de la coagulation chez le nouveau-né (hémorragie néonatale précoce), par diminution des facteurs vitamine-K dépendants¹⁴.

2. Usage des antiépileptiques pendant la grossesse

- Les femmes en âge de procréer sans désir de grossesse doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement^{16,17}. En cas de désir de grossesse, il est recommandé de considérer les alternatives thérapeutiques avant la conception¹⁶.
- Le **valproate** est formellement contre-indiqué chez la femme non-épileptique avec un désir de grossesse qui ne prend pas de contraception¹⁶. Sans désir de grossesse, en plus d'une contraception efficace, un ensemble d'autres mesures de précaution strictes sont à suivre lors de la prise du valproate^{3,14}. Ces mesures font partie d'un programme de prévention de la grossesse (voir Folia juin 2018 et DHPC décembre 2018 pour plus de détails) (voir plus d'infos).
- Une littérature abondante et des organismes spécialisés considèrent que la **lamotrigine** est l'AE le plus sûr si le traitement d'une femme enceinte est nécessaire¹³. Si l'on estime que la thérapie par lamotrigine s'avère nécessaire pendant la grossesse, la dose thérapeutique la plus faible possible est recommandée^{14,16}.
- Pour la prophylaxie de la migraine, le **topiramate** est contre-indiqué pendant la grossesse^{13,14,16}. Les crises migraineuses sont moins marquées chez les femmes enceintes et la nécessité d'un traitement prophylactique est dès lors moins fréquente (voir Folia avril 2022).

- D'après le RCP et d'autres sources, la **gabapentine**, la **prégabaline** et la **carbamazépine** ne doivent pas être utilisées au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue (si les bénéfices pour la mère l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus)^{7,14,15,16}. Toutefois, certaines sources considèrent qu'il n'est actuellement pas justifié d'inquiéter une patiente exposée à la prégabaline au 1^{er} trimestre de sa grossesse, que l'utilisation de la gabapentine est possible pendant la grossesse quelle que soit son indication, et que l'utilisation de la carbamazépine est possible à partir de 10 semaines d'aménorrhée¹⁴.



- Ce programme de prévention de la grossesse a été instauré par l'Agence Européenne des Médicaments : voir Folia juin 2018 et DHPC décembre 2018 pour plus de détails. Le symbole ▼ au niveau des spécialités donne un lien vers des matériels RMA.

3. Interactions entre antiépileptiques et contraception hormonale et d'urgence

- En raison d'un effet inducteur enzymatique, la **carbamazépine** et le **topiramate** (surtout à des doses \geq 200 mg/jour) peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux et d'urgence^{7,14,16,19} (voir Folia novembre 2021) (voir plus d'infos). Une de nos sources considère le topiramate comme un inducteur enzymatique quelle que soit la dose¹⁸.
- Il n'est pas exclu que la **lamotrigine** réduise l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les mécanismes exacts sont encore flous et les preuves sont limitées aux contraceptifs oraux^{1,7,16}. Selon certaines de nos sources, l'effet peut également s'appliquer aux contraceptifs oestrogéniques transdermiques et vaginaux, à la minipilule et à l'implant progestatif^{18,19}.
- Le **valproate**, la **gabapentine** et la **prégabaline** ne diminuent pas l'efficacité de la contraception hormonale⁷.
- L'estrogène contenu dans une contraception hormonale orale et également le fait d'être enceinte, peuvent diminuer l'efficacité de la **lamotrigine**, et peut-être aussi du **topiramate**, et du **valproate**, en réduisant ses taux plasmatiques par induction de la clairance^{13,14,16,19}. Une adaptation de la posologie peut être nécessaire^{13,16}. Ceci n'est pas le cas pour la gabapentine, la prégabaline et la carbamazépine^{7,16,19}.



- **La réduction d'efficacité des contraceptifs hormonaux** concerne : les estroprogestatifs oraux, vaginaux et transdermiques, les progestatifs oraux (syn. progestatifs seuls), les progestatif sous forme d'implant (étonogestrel), et les contraceptifs d'urgence (lévonorgestrel, ulipristal). Mais, la médroxyprogestérone en injection contraceptive et le DIU au lévonorgestrel (stérilet hormonal) ne sont pas influencés par le CYP3A4 (voir Folia de novembre 2021).

4. Commentaires et conclusions

Afin d'éviter la survenue de complications pour l'enfant à venir, le médecin prescripteur, qu'il soit médecin généraliste ou spécialiste, ou le pharmacien, exercent un rôle important dans la diffusion d'information claire concernant la tératogénicité des AE.

Chez les femmes en âge de procréer sans désir de grossesse prenant des antiépileptiques, une contraception efficace est indispensable, en tenant compte des interactions potentielles avec les contraceptifs. Chez les femmes avec désir de grossesse, une analyse des alternatives thérapeutiques est à réaliser avant la conception.

En l'état actuel des connaissances, le valproate est le plus tératogène des antiépileptiques^{7,14} (voir aussi Folia mars 2015).

La lamotrigine est l'antiépileptique le plus sûr à prendre chez la femme enceinte et chez celle en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace^{13,14,16}.

Sources

- 1 Tomson T. (2016). Reproductive aspects of epilepsy treatment (chapitre 23). In *The treatment of epilepsy*, [S. Shorvon, E. Perucca, & J. Engel, editor]: John Wiley & sons.
- 2 Bjork M.H., Zoega H. et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability, *Jama Neurology*, mai 2022;79:672-681.
- 3 NICE guidelines april 2022 – epilepsies in children, young people and adults.
<https://www.gov.uk/government/publications/public-assesment-report-of-antiepileptic-drugs-review-of-safety-of-use-during-pregnancy/antiepileptic-drugs-review-of-safety-of-use-during-pregnancy>
- 4 Weston J, and others. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Nov 7;11(11).
- 5 Toft G, Ehrenstein V. et al. A Population-based Cohort Study of Pregabalin to Characterize Pregnancy Outcomes. Pfizer, juin 2020, Non-interventional final study report abstract.
- 6 Winterfeld et al., 2016. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2016 Jun 14;86:2251-7.
- 7 Rapport 2019 ANSM : Antiépileptiques au cours de la grossesse <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/29/20201029-rapport-antiepileptiques-grossesse-avril-2019-synthese-v2-pdf-2019-07-04.pdf> 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.
- 8 Tomson T et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurology* 2011 Jul;10(7):609-17.
- 9 Tanoshima M., et al, Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, juin 2015.
- 10 Tomson T. et al, Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.*, 2018, vol. 17(2), p. 530–538.
- 11 Tomson T. et al, Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*, 2013, 54(3):405–414.
- 12 Hernandez-Diaz S., et al, Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts - A pregnancy cohort study, *Neurology* 2018;90:e342-e351.
- 13 Bijwerkingen Centrum Lareb, <https://www.lareb.nl/>
- 14 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes Leccrat, <https://leccrat.fr/>
- 15 Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation
- 16 Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP)
- 17 Safety updates | Therapeutic Goods Administration (TGA)
- 18 . Faculty of the Royal College of the Obstetricians and Gynaecologists (FSRH) <https://www.fsrh.org/home/>
- 19 Stockley's Drug Interactions

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.