Antiépileptiques pendant la grossesse

Michel Gerson
Endocrinologue
michelgerson@gmail.com

Des connaissances encore parcellaires pour beaucoup d'antiépileptiques

• Mots clés : antiépileptiques ; grossesse [antiepileptics ; pregnancy]

La prise de valproate pendant la grossesse expose les nouveau-nés au risque de malformations majeures comme le spina-bifida et des malformations cardiaques. Le valproate n'est pas le seul antiépileptique à risque pendant la grossesse. Des études récentes issues de registres spécifiques de femmes enceintes traitées par antiépileptiques ou de grandes bases de données comme celles de l'Assurance-Maladie et du PMSI permettent de classer les antiépileptiques suivant le niveau de risque.
Ce risque doit aussi être pris en compte lorsque l'on utilise ces médicaments dans d'autres indications comme les troubles bipolaires.

Une vaste étude de cohorte française

La première étude nationale sur ce sujet, utilisant les bases de données de l'Assurance-Maladie et le PMSI a été publiée cet été [1]. Cette cohorte a inclus toutes les grossesses qui ont duré plus de 20 semaines et se sont terminées entre janvier 2011 et mars 2015. Les femmes pour lesquelles un des dix antiépileptiques étudiés avait été dispensé au cours du mois qui a précédé et des deux mois qui ont suivi le début de la grossesse ont été considérées comme exposées à un antiépileptique. Seules les monothérapies ont été prises en compte.

Cette cohorte a inclus 1 886 825 grossesses dont 8794 exposées à une monothérapie par antiépileptique. Les antiépileptiques en cause sont, par ordre décroissant de grossesses exposées : la lamotrigine (1671), la prégabaline (980), le clonazépam (913), le valproate (913), le lévétiracétam (579), le topiramate (517), la carbamazépine (512), la gabapentine (365), l'oxcarbazépine (139) et le phénobarbital (80).

L'analyse statistique montre que l'exposition au valproate est associée à un risque accru de 8 malformations spécifiques : spina bifida, diverses malformations cardiaques, fente palatine, atrésie anorectale et hypospadias. Le risque est multiplié par près de 20 pour le spina bifida et certaines malformations cardiaques. Une relation dose-réponse est observée pour les malformations les plus fréquentes : spina bifida, communication interauriculaire, fente palatine et hypospadias.

Cette analyse montre quatre autres associations significatives : clonazépam et risque de microcéphalie, phénobarbital et risque de communication interventriculaire, prégabaline et risque de coarctation de l'aorte et topiramate et risque de bec-de-lièvre avec ou sans fissure palatine. Ces associations reposent sur un petit nombre de cas, respectivement 3, 2, 4 et 3 cas.

Les registres : des outils précieux

Depuis une vingtaine d'années des registres prospectifs ont collecté des données sur un grand nombre de femmes traitées par antiépileptique. Ces registres sont internationaux comme EURAP, binationaux comme les registres d'Amérique du Nord et d'Irlande-Royaume-Uni ou national comme le registre australien.

Le registre EURAP a été lancé initialement en Europe en 1999. Il regroupe des données sur des grossesses de plus de 45 pays (eurapinternationa.com). Afin de minimiser le risque de biais de sélection, les inclusions ont été limitées aux 16 premières semaines de grossesse. Début septembre, le site d'EURAP faisait état de 25 841 grossesses incluses. En 2018, une étude de cohorte a inclus 7 355 grossesses [2] exposées à une monothérapie par un des huit antiépileptiques les plus utilisés. Le nombre de malformations congénitales majeures et leur prévalence sont retrouvés dans le *tableau 1*.

Les prévalences augmentent avec la posologie au moment de la conception pour la carbamazépine (p = 0,014), la lamotrigine (p = 0,0145), le phénobarbital (p = 0,039) et le valproate (p < 0,0001).

Tableau 1. Nombre et prévalence des malformations (données : EURAP).

Produit	Grossesses	Malformations	%
Valproate	1381	142	10,3
Phénobarbital	294	19	6,5
Phénytoïne	125	8	6,4
Carbamazépine	1957	107	5,5
Topiramate	152	6	3,9
Oxcarbazépine	333	10	3,0
Lamotrigine	2514	74	2,9
Lévétiracétam	599	17	2, !

Le *North American AED (Antiepileptic Drug) Pregnancy Registry* a été lancé en 1997 (aedpregnancyregistry.org). Le valproate et le phénobarbital arrivent aussi en tête avec des prévalences respectives de 8,2 % et 6,1 %.

Le niveau de risque diffère selon les antiépileptiques

Les différents antiépileptiques exposent à des risques tératogènes très variables. L'*ANSM* a classé ces médicaments en plusieurs groupes suivant le niveau de risque [3] *(tableau 2)*.

Pour des indications identiques, et à supposer que le rapport bénéfice/risque en dehors de la grossesse soit du même ordre, il paraît logique de préférer, chez la femme en âge d'avoir des enfants, les trois premiers antiépileptiques du *tableau 2* (lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine) et de bannir les six antiépileptiques du groupe 4.

Mais le choix d'un antiépileptique doit aussi prendre en compte l'efficacité spécifique de certains antiépileptiques dans certains types d'épilepsie.

Troubles neuro-développementaux

Au Danemark, des chercheurs ont identifié, grâce à une base de données nationale (*the Danish Medical Birth Registry*), tous les enfants nés vivants entre 1997 et 2006 qui avaient été soumis aux tests d'évaluation à l'école et au collège entre 2010 et 2014 [4].

Tableau 2. Niveaux de risque liés au différents antiépileptiques (données : ANSM).

1-Fréquence globale de malformations ne semblant pas augmentée		
Lamotrigine	Lamictal® et génériques	Données sur environ 9000 grossesses
Lévétiracétam	Keppra® et génériques	Données sur environ 2000 grossesses
Oxcarbazépine	Trileptal® et génériques	Données sur moins de 1000 grossesses
2-Risque malformatif potentiel		
Prégabaline	Lyrica® et génériques	Risque d'augmentation des malformations du système nerveux central
Gabapentine	Neurontin® et génériques	Cas isolés de diverses malformations. Données trop parcellaires pour conclure
3-Autres risques pendant la grossesse		
Felbamate	Taloxa®	Hémato- et hépatotoxicité potentielles
Vigabatrine	Sabril®	Cas isolés d'anomalie du champ visuel
4-Risque accru de malformations		
Carbamazépine	Tégrétol® et génériques	Risque multiplié par 2 à 3 (dont anomalies du tube neural)
Phénobarbital	Alepsal® Gardenal®	Risque multiplié par 3
Phénytoïne	Dihydan®	
Primidone	Mysoline®	
Topiramate	Epitomax® et génériques	Risque multiplié par 3, notamment fentes orales et hypospadias
Valproate	Dépakine® et autres	Risque multiplié par 4 à 5 et troubles neuro-développementaux

Sur 479 027 enfants ainsi identifiés, 1865 ont été exposés à différents antiépileptiques durant leur vie prénatale.

Pour les 244 095 enfants soumis aux tests d'évaluation au collège (13 ans en moyenne), les résultats des tests généraux et de mathématique étaient significativement moins bons chez les enfants exposés au valproate par rapport aux enfants exposés à la lamotrigine ou non exposés.

Une autre étude danoise utilisant la même base de données pour la période 1997-2011 a montré un risque accru de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) [5].

Une étude prospective de cohorte utilisant les données de la branche néerlandaise d'EURAP a inclus des enfants âgés de 6 et 7 ans [5]. Les auteurs ont noté des proportions élevées de troubles du comportement pour les 4 antiépileptiques étudiés : respectivement 32 % pour le valproate, 14 % pour la carbamazépine, 16 % pour la lamotrigine et 14 % pour le lévétiracétam, soit des pourcentages significativement plus élevés avec le valproate qu'avec les deux derniers antiépileptiques et plus élevées que dans la population générale.

Les autres indications des antiépileptiques

Les indications des antiépileptiques ne sont pas limitées à l'épilepsie. D'autres indications « officielles » ont été accordées à plusieurs antiépileptiques, par exemple : les troubles bipolaires, notamment pour le valproate et la lamotrigine, la névralgie du trijumeau pour la phénytoïne et la carbamazépine, le traitement prophylactique de la migraine pour le topiramate, le traitement des douleurs neuropathiques pour la carbamazépine

Les données issues des registres incluant des femmes traitées par antiépileptique sont-elles extrapolables à l'utilisation des antiépileptiques dans d'autres indications que l'épilepsie ?

Des auteurs ont identifié dans le registre australien les 2 % de femmes traitées pour d'autres pathologies, soit 29 femmes et 32 grossesses [7]. Au vu de leur analyse, ils suggèrent que le risque pourrait être le même. Mais cela reste à confirmer sur un plus grand nombre de grossesses.

1. Blotière PO, Raguideau Weill A, *et al*. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs? *Neurology* 2019 ; 93 : e1-e14.
2. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, *et al*. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018 ; 17 : 530-8.
3. ANSM. Antiépileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux. Synthèse. 2019.
4. Elkjær LS, Bech BH, Sun Y, *et al*. Association between prenatal valproate exposure and performance on standardized language and mathematics tests in school-aged children [published online February 19, 2018]. *JAMA Neurol*. doi: 10.1001/jamaneurol.2017 .5035.
5. Christensen J, Pedersen LH, Sun Y, *et al*. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA Network Open* 2019; 2 (1) : e186606.
6. Huber-Mollema Y, Ooort FJ, Linhout D, Rodenburg R. Behavioral problems in chidren of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine or levetiracetam monotherapy. *Epilepsia* 2019 ; 60 : 1069-82.
7. Jazayeri D, Graham J, Hitchcock A, *et al*. Outcomes of pregnancies in women taking antiepileptic drugs for non-epilepsy indications. *Seizure* 2018 ; 56 : 111-14.

En pratique

- Pendant la grossesse, les antiépileptiques exposent à des risques variables. C'est avec le valproate (Depakine® et autres) que le risque tératogène est le plus élevé avec aussi un risque de troubles neuro-développementaux. Cela a conduit les autorités sanitaires à édicter, pour les femmes en âge d'avoir des enfants, des restrictions et précautions d'emploi très rigoureuses. Le valproate est ainsi devenu chez ces patientes un traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires d'exception et de dernière intention.
- Pour certains antiépileptiques comme la lamotrigine, le risque n'est pas démontré ; cela ne signifie pas que l'absence de risque est démontrée.

~ **Liens d'intérêts :** l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.