

Guide à destination des professionnels de santé prenant en charge les filles, les adolescentes, les femmes susceptibles d'avoir des enfants et les femmes enceintes traitées par topiramate (Epitomax® et ses génériques)

Programme de prévention des grossesses des patientes sous topiramate

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Guide destiné aux professionnels de santé comprenant une attestation d'information partagée

- (Ré-)Évaluez la nécessité d'un traitement par topiramate lors de l'instauration du traitement, lors de la réévaluation annuelle, lorsque votre patiente planifie ou débute une grossesse et au minimum une fois par an.
- Remplissez **l'attestation d'information partagée** avec la patiente.
 - FEUILLET 1 : pour patientes ne présentant aucun risque de grossesse temporaire ou définitif
 - FEUILLET 2 : pour patientes susceptibles d'avoir des enfants.
- Fournissez-lui la brochure destinée aux patientes

Ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/topiramate-et-grossesse> et sur les sites internet des laboratoires commercialisant des spécialités à base de topiramate.



Quels sont les risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse ?

Le topiramate est un médicament tératogène exposant en cas de grossesse à un risque élevé de malformations congénitales majeures, ainsi qu'à un retard de croissance foetale.

Les données récentes suggèrent également un risque potentiellement accru de troubles neurodéveloppementaux (TND).

Malformations congénitales

- Les nourrissons exposés *in utero* au topiramate en monothérapie présentent un risque accru jusqu'à 9,5 % (environ 3 fois supérieur) de malformations congénitales majeures (en particulier fentes labiales/fentes palatines, hypospadias et anomalies impliquant différents organes) après exposition au cours du premier trimestre par rapport à un groupe de comparaison (1,4 % à 3 %)⁽¹⁾.
- Par ailleurs, les données issues d'autres études indiquent une augmentation du risque tératogène lors de l'utilisation des médicaments anti-épileptiques en association comparativement à la monothérapie. Ce risque peut être dose-dépendant et des effets ont été constatés avec toutes les doses. Chez les femmes traitées par topiramate ayant eu un enfant présentant une malformation congénitale, le risque de malformations semble s'accroître lors des grossesses ultérieures en cas d'exposition au topiramate.

Retard de croissance foetale

- Les données des registres de grossesse indiquent une prévalence plus élevée de faible poids à la naissance (< 2 500 grammes) et de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG ; défini par un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile après correction en fonction de l'âge gestationnel et stratification en fonction du sexe) chez les enfants nés de femmes traitées par topiramate en monothérapie par rapport au groupe de référence. Dans le registre de grossesse des médicaments antiépileptiques d'Amérique du Nord, le risque de PAG des enfants de femmes recevant du topiramate était de 18 % comparé à 5 % chez les enfants de femmes non épileptiques ne recevant pas de médicament antiépileptique ⁽²⁾.

Troubles neurodéveloppementaux

- Les données de deux études observationnelles ^(3, 4) basées sur le suivi de près de 300 enfants issus des registres de pays nordiques suggèrent un risque de troubles neurodéveloppementaux 2 à 3 fois plus élevé que celui observé dans le groupe de comparaison. L'extrapolation des résultats de cette étude à la population française permet d'estimer :
 - un risque de survenue de troubles du spectre autistique jusqu'à 6 %
 - un risque de survenue d'une déficience intellectuelle jusqu'à 8 %
 - un risque de survenue de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)
- Une troisième étude observationnelle⁽⁵⁾ menée aux États-Unis ne suggère pas de sur-risque chez environ 1 000 enfants âgés de 8 ans nés de femmes épileptiques exposées au topiramate *in utero*, par rapport à un groupe de comparaison.

Conditions de prescription du topiramate chez les patientes

Programme de prévention des grossesses :

Chez les filles, les adolescentes et les femmes susceptibles de procréer :

- Le traitement par topiramate doit être instauré et supervisé par un neurologue, un pédiatre ou un médecin compétent « douleur » ;
- Les alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.
- La nécessité d'un traitement par topiramate chez ces patientes doit être réévaluée au moins une fois par an.
- Le topiramate **pour la prophylaxie de la migraine est contre-indiqué** :
 - Pendant la grossesse ;
 - Chez les patientes susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace.
- Le topiramate **pour l'épilepsie est contre-indiqué** :
 - Pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée ;
 - Chez les patientes susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception hautement efficace. La seule exception concerne une patiente épileptique avec un projet de grossesse mais pour laquelle il n'existe pas d'alternative appropriée et qui a été pleinement informée des risques liés à la prise de topiramate pendant la grossesse.
- Un test de grossesse plasmatique négatif doit être obtenu avant le début du traitement.
- La patiente doit être pleinement informée et comprendre les risques liés à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse. Cela inclut :
 - ▷ La nécessité d'une consultation chez un spécialiste si la patiente planifie une grossesse et d'un contact rapide avec un spécialiste si elle débute une grossesse ou pense être enceinte.
 - ▷ L'utilisation d'au moins une contraception hautement efficace (telle qu'un dispositif intra-utérin) ou deux formes de contraception complémentaires dont une méthode barrière, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement. Il convient de conseiller aux patientes utilisant des contraceptifs hormonaux systémiques d'utiliser également une méthode barrière. En effet l'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être diminuée avec la prise du topiramate.
- Si une patiente planifie une grossesse, un traitement alternatif approprié doit être envisagé avant l'arrêt de la contraception.
- Dans le traitement de l'épilepsie, l'arrêt brutal du traitement par topiramate peut conduire à la recrudescence des crises. La patiente doit être informée de ce risque, pour elle et pour son enfant à naître.
- Si une patiente traitée par topiramate pour une épilepsie débute une grossesse, elle doit être adressée en urgence à un spécialiste afin de réévaluer le traitement par topiramate et d'envisager des alternatives thérapeutiques. Elle doit être informée de la nécessité d'une surveillance spécifique de l'enfant à naître pendant la grossesse, et de son bébé/enfant après la naissance
- En cas de survenue d'une grossesse chez une patiente traitée par topiramate dans la prophylaxie de la migraine, celle-ci doit arrêter immédiatement son traitement.

Chez les filles et adolescentes, pour l'épilepsie uniquement :

- Les prescripteurs doivent s'assurer que les parents des filles et adolescentes traitées par topiramate comprennent la nécessité de contacter un spécialiste dès l'apparition des premières règles.
- La patiente et ses parents doivent alors recevoir des informations complètes sur la contre-indication à l'utilisation du topiramate pendant une grossesse, sur les risques liés à l'exposition au topiramate *in utero* et sur la nécessité d'utiliser une contraception hautement efficace pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.



Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>

Références :

¹Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *Ann Neurol.* 2023; 93(3):551-562.

²Hernandez-Diaz S, McElrath TF, Pennell PB et al. Fetal Growth and Premature Delivery in Pregnant Women on Anti-epileptic Drugs. *Registre nord-américain des grossesses sous médicaments antiépileptiques. Ann Neurol.* 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMID:28856694.

³Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* Publié en ligne le 31 mai 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

⁴Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* Publié en ligne le 17 avril 2023. doi : 10.1001/jamaneurol.2023.0674. En ligne avant impression. PMID: 37067807.

⁵Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022), In: EXTRAITS de l'ICPE 2022, la 38^e Conférence internationale sur la pharmacoépidémiologie et la prise en charge du risque thérapeutique (ICPE), Copenhague, Danemark, 26-28 août 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.

