

Avis du CSST
« Renforcement des mesures de réduction des risques liés à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques »
Mai 2019

Considérant le rapport de l'ANSM¹, les auditions des parties prenantes² et le retour d'expérience sur le valproate, le CSST formule les recommandations détaillées ci-dessous afin de renforcer les mesures de réduction des risques malformatifs et neuro-développementaux suite à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques autres que le valproate. Ces recommandations ont été établies après analyse des médicaments antiépileptiques selon les groupes de risque³ définis dans le rapport de l'ANSM.

Recommandations du CSST
sur le renforcement des mesures de réduction des risques liés à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques

En préambule, le CSST souligne la nécessité d'avoir une réflexion, lors de la prescription d'un traitement antiépileptique chez une jeune femme de plus de 10 ans, sur la possibilité qu'elle ait un jour un projet de grossesse et d'intégrer le choix de l'antiépileptique dans cette perspective.

1. Mise en place d'un carnet de suivi pour les patientes atteintes d'épilepsie à partir de l'âge de 10 ans

Le CSST recommande de mettre en place un carnet de suivi pour toutes les patientes atteintes d'épilepsie à partir de l'âge de 10 ans.

Ce carnet sera notamment destiné :

- à informer systématiquement les patientes de la façon la plus claire⁴ possible sur les niveaux de risques malformatifs et neuro-développementaux des différents antiépileptiques. Il comportera également des informations scientifiques utiles pour les professionnels de santé ;
- à documenter le suivi de la patiente (consultations, notamment pré-conceptionnelles, traitements, calendrier des crises, contraception, résultats d'examens...).

2. Mise en place de mesures spécifiques aux antiépileptiques à risque malformatif augmenté avéré

Pour les antiépileptiques dont l'augmentation du risque malformatif est avérée⁵ (carbamazépine, (fos)phénytoïne, topiramate, phénobarbital et primidone) sans relation dose-effet établie à ce jour et qui présentent par ailleurs un risque non exclu de troubles neuro-développementaux, le CSST recommande, chez les patientes atteintes d'épilepsie à partir de l'âge de 10 ans :

- de mettre en place une consultation annuelle obligatoire par un spécialiste de l'épilepsie (neurologue, neuro-pédiatre ou pédiatre), afin de s'assurer régulièrement que le recours à ces médicaments est toujours nécessaire ;
- de renforcer l'information des patientes sur ces risques au travers d'un document d'information signé par la patiente (ou son représentant légal) et le spécialiste de l'épilepsie ;
- de conditionner la délivrance de ces médicaments à la mention sur l'ordonnance de la date de signature de ce document d'information.

¹ « Antiépileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux – Avril 2019 »

² Associations, Associations de patients, Sociétés savantes, Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

³ cf. annexe

⁴ L'expression du risque malformatif devra être notée en pourcentage et non en facteur multiplicatif

⁵ Augmentation par 2-3 de la fréquence globale de malformations par rapport à la fréquence observée dans la population générale

Pour les médicaments antiépileptiques qui peuvent être prescrits dans d'autres indications (carbamazépine, phénytoïne, topiramate), cette mention devra également apparaître sur l'ordonnance et conditionnera la délivrance.

Le CSST recommande par ailleurs de prévoir des dispositions permettant :

- la délivrance de la quantité minimale de traitement antiépileptique si l'ordonnance ne mentionne pas la signature du document d'information, afin de ne pas exposer les patientes aux risques liés à une interruption de traitement ;
- de s'affranchir de la signature du document d'information par les patientes lorsqu'il existe des raisons indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse. Seul le médecin signe alors ce document en précisant les raisons pour lesquelles la patiente ne le signe pas et mentionne sur l'ordonnance « *document d'information non requis* ».

3. Concernant les antiépileptiques à risque malformatif potentiel ou pour lesquels la fréquence globale de malformation ne semble pas augmentée⁶⁻⁷

Pour ces médicaments, en l'état actuel des connaissances, le CSST recommande :

- d'avoir recours au carnet patient préconisé (cf. point 1) ;
- que l'avis d'un spécialiste de l'épilepsie soit recherché pour tout projet de grossesse chez une patiente épileptique traitée par plusieurs médicaments antiépileptiques (polythérapie),

4. Adaptation des pictogrammes sur les boîtes

Les pictogrammes concernant la grossesse figurant sur les boîtes d'antiépileptiques devront être adaptés et harmonisés au niveau de risque détaillé dans le rapport de l'ANSM.

5. Mise en place d'un registre national de surveillance des grossesses sous antiépileptiques

Ce registre a pour objectif de surveiller les effets tératogènes et foetotoxiques des médicaments antiépileptiques. Dans cette perspective, il devra intégrer *a minima* les mêmes données que celles du registre européen EURAP auquel il devra être lié. Il devra par ailleurs permettre également de colliger des informations sur le suivi, à plus long terme, des enfants exposés *in utero* aux anti-épileptiques afin de poursuivre les investigations notamment sur les troubles neuro-développementaux.

Les sociétés savantes devront pouvoir accéder à ces données

6. Poursuite du suivi renforcé de l'ANSM

L'ANSM devra mettre à jour régulièrement son rapport¹ ainsi que l'information sur ces risques et adapter, si nécessaire, les mesures de réduction des risques selon l'évolution des connaissances.

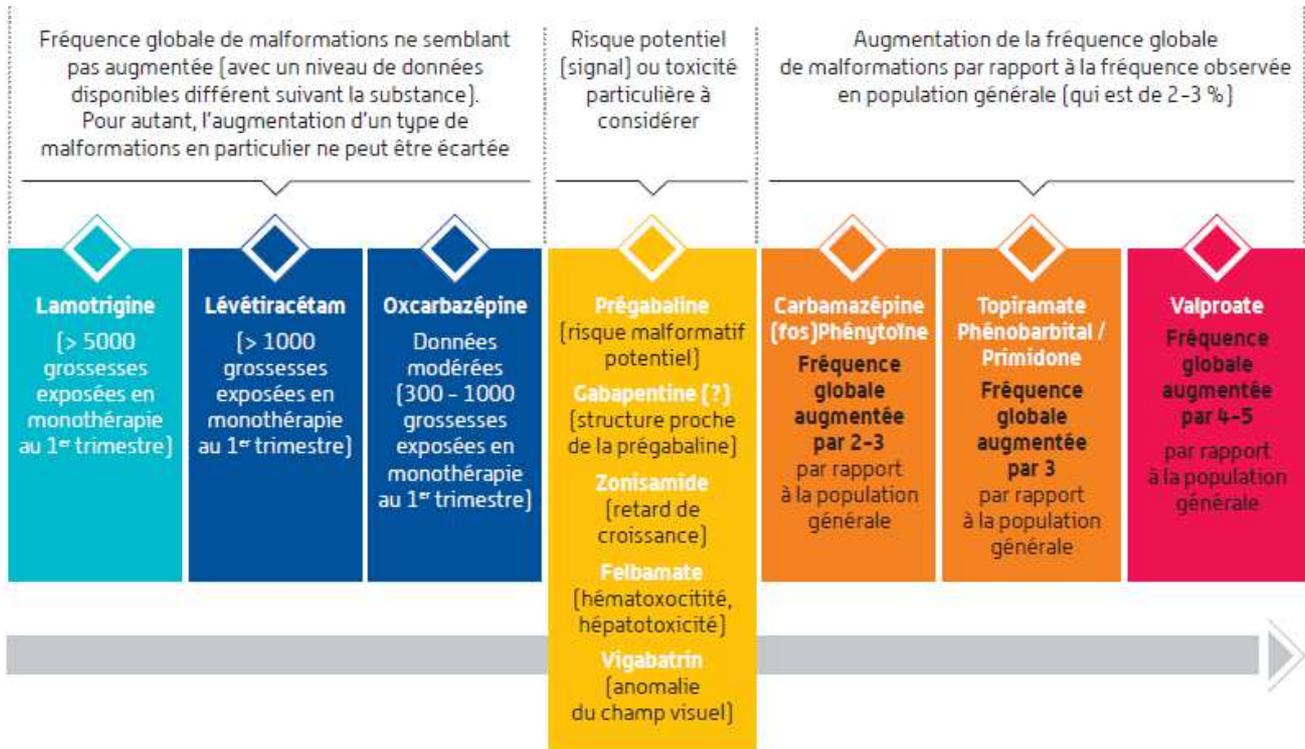
La mise en place de ces mesures devra être accompagnée d'actions de communication afin d'informer les patientes et les professionnels de santé sur les risques des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse mais également sur l'importance d'une épilepsie bien équilibrée.

⁶ Selon les données du rapport de l'ANSM^[1]

⁷ Pour ces antiépileptiques, les données sur le risque de troubles neuro-développementaux sont insuffisantes pour pouvoir conclure

ANNEXE

Risque malformatif global⁸



Risque de troubles neuro-développementaux

Données trop limitées pour permettre une conclusion définitive <i>[Pas de signal en terme de QI, évalué jusqu'à l'âge de 6 ans]</i>	Données insuffisantes pour pouvoir conclure	Risque non exclu, à considérer	Risque avéré
Lamotrigine	Eslicarbazépine, éthosuximide, felbamate, gabapentine, lacosamide, lévétiracétam, oxcarbazépine, pérampanel, prégabaline, rétigabine, rufinamide, tiagabine, vigabatrin, zonisamide	Topiramate, Carbamazépine, Phénobarbital, Primidone, (fos)phénytoïne	Valproate

⁸ Extrait du rapport de l'ANSM : « Anticonvulsifs au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux – Avril 2019 »