

Antiépileptiques de nouvelle génération au cours de la grossesse ou de l'allaitement

Environ 0,5 % des femmes enceintes sont épileptiques et une très grande majorité d'entre elles doit poursuivre son traitement antiépileptique. Dans cette population, l'incidence des malformations majeures chez les enfants nés de mères traitées est évaluée à environ 7 % contre 2 à 3 % dans la population générale, les données utilisées concernant généralement les antiépileptiques les plus anciens.

L'épilepsie elle-même ne semble pas jouer de rôle dans le risque malformatif, ce qui laisse supposer que ce sont essentiellement les médicaments antiépileptiques qui augmentent ce risque. Une polythérapie antiépileptique constitue aussi un facteur de risque de malformations. Enfin, pour certains médicaments, une relation avec la dose a été bien montrée. Si la tératogénicité de certains antiépileptiques de 1^{ère} génération est désormais avérée, essentiellement le valproate, et à un niveau beaucoup moins important, la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne, les risques associés aux médicaments plus récents sont en revanche moins bien évalués, à l'exception de la lamotrigine.

Risque malformatif

✓ La **lamotrigine** (Lamictal®) fait, actuellement, partie des antiépileptiques de choix pendant la grossesse. En effet, le suivi d'environ 4000 patientes enceintes traitées en monothérapie au cours du premier trimestre de la grossesse n'a pas permis d'identifier d'augmentation du risque de malformation majeure. Néanmoins, deux études suggèrent une possible majoration du risque pour des doses supérieures à 300 mg/j. L'éventualité d'un risque accru de fentes labio-palatines n'a été évoquée que dans une seule étude et l'absence de confirmation lors d'une étude cas-témoin, ne permet pas de le retenir à ce jour. Enfin, en raison d'un effet antifolique modéré, la prescription de 5 mg/j d'acide folique est recommandée au cours du 1^{er} mois de la grossesse et, en cas de grossesse programmée, au cours des 2 mois précédant la conception.

✓ Pour le **lévétiracétam** (Keppra®), les données cliniques issues des différents registres ayant inclus plus de 300 patientes traitées en monothérapie n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformation congénitale majeure. Si cet effectif est encore insuffisant, il permet de rejeter un risque tératogène important et sa prescription constitue une alternative possible parmi les nouveaux antiépileptiques.

✓ Concernant l'**oxcarbazépine** (Trileptal®), les études animales ont montré une augmentation de la mortalité embryonnaire, un retard du développement et des malformations cranio-faciales, cardiovasculaires et squelettiques. Ces effets ont été observés à des doses maternotoxiques, ce qui ne préjuge pas d'un effet similaire chez l'homme. En clinique, une revue de la littérature retrouve une incidence de malformations de 2,4 % chez 248 femmes recevant ce médicament en monothérapie. Là encore, et bien qu'insuffisants, ces résultats ne sont pas en faveur d'un risque malformatif nettement augmenté.

✓ Le **topiramate** (Epitomax®) est tératogène (malformations cranio-faciales) chez la souris à des doses inférieures aux doses prescrites en thérapeutique. Si le suivi de 255 grossesses ne semble pas indiquer d'augmentation du risque malformatif global en cas de monothérapie et/ou pour des posologies ≤ à 200 mg/j, un risque accru de fente faciale a été évoqué, notamment dans un registre nord-américain récent. Ceci justifie une contraception chez les femmes en âge de procréer ; le choix de cette contraception devra intégrer une potentielle diminution de l'efficacité des contraceptifs oestroprogestatifs pour des doses de topiramate ≥ 200 mg/j.

✓ Pour la **gabapentine** (Neurontin®), les données de suivi de grossesses exposées ont identifié 5 cas de malformations, essentiellement neurologiques et cardiovasculaires, sur un total de 88 nouveau-nés exposés en cours d'un monothérapie. Malgré la négativité des études animales, élément plaidant contre un risque tératogène pour l'espèce humaine, il persiste donc un doute. Dans l'attente de suivis portant sur un plus grand nombre de patientes, il semble raisonnable de n'utiliser la gabapentine que si le bénéfice maternel attendu est important.

Pour les autres antiépileptiques tels que prégabaline (Lyrica®) ou le lacosamide (Vimpat®), non tératogènes chez l'animal, et la tiagabine (Gabitril®) ou le zonisamide (Zonegran®), pour lesquels un effet tératogène chez l'animal est retrouvé aux fortes doses, l'expérience clinique est insuffisante ou absente et ne permet pas de conclure quant au risque chez la femme enceinte. Ceci nécessite d'envisager une contraception efficace chez toute femme en âge de procréer et de réserver ces médicaments aux seules situations où l'équilibre de la pathologie maternelle justifie de les poursuivre après le début de la grossesse.

Effets néonataux

En cas de poursuite du traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance clinique du nouveau-né est recommandée pendant le séjour en maternité en raison du risque de manifestations néonatales, notamment de sédation. Par ailleurs, de rares cas de détresse respiratoire ou de syndrome de sevrage ont été rapportés avec la lamotrigine. Une hypocalcémie néonatale avec convulsions attribuée à une hypoparathyroïdie a été observée chez 2 enfants d'une même fratrie, exposés en fin de grossesse au topiramate. De plus, les effets indésirables potentiels de ce médicament, notamment acidose métabolique et myopie, sont théoriquement possibles chez le nouveau-né, et un contrôle ophtalmologique peut être proposé vers l'âge de 6 mois à 1 an. Enfin, l'effet inducteur enzymatique de l'oxcarbazépine et du topiramate peut, en théorie, être responsable d'hémorragies néonatales précoces par diminution des facteurs vitamine K dépendants. Une supplémentation en vitamine K est donc recommandée au cours des 4 dernières semaines de grossesse (10 à 20 mg/j per os) et chez l'enfant à la naissance (1 à 10 mg en IV). Des perturbations du métabolisme phosphocalcique étant aussi évoquées avec l'oxcarbazépine, ceci justifie une supplémentation maternelle en vitamine D au 3^{ème} trimestre.

Modifications des paramètres pharmacocinétiques au cours de la grossesse

Une importante modification de la pharmacocinétique de certains antiépileptiques a été observée au cours de la grossesse, conduisant à une possible diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine, du lévétiracétam, du topiramate et du métabolite actif de l'oxcarbazépine. Il est donc nécessaire d'effectuer des dosages plasmatiques réguliers (au moins trimestriels pendant la grossesse et pendant le 1^{er} mois en post-partum) afin d'adapter la posologie si besoin. Ceci doit surtout être pris en compte avec la lamotrigine, dont les taux plasmatiques peuvent être considérablement diminués à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse et s'accompagner d'une récurrence de crises d'épilepsie.

Développement à long terme des enfants nés de mères épileptiques traitées

Peu d'études ont évalué les conséquences à long terme de l'exposition in utero aux nouveaux antiépileptiques. Les scores d'intelligence ou le développement neurocomportemental évalués jusqu'à l'âge de 5 ans ne sont toutefois pas affectés chez des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine. Une étude portant sur le développement cognitif global à 2 ans de 51 enfants exposés *in utero* au lévétiracétam ne montre pas non plus de différence par rapport à un groupe témoin. Les autres molécules n'ont pas été évaluées mais il n'existe pas, à ce jour, d'argument en faveur de conséquences délétères sur le développement à long terme.

Allaitement

Les données concernant l'allaitement et les antiépileptiques de nouvelle génération sont encore limitées, sauf pour la lamotrigine.

Malgré un passage parfois important de la lamotrigine dans le lait, l'allaitement est envisageable sous certaines conditions (Cf. Vigitox N° 37, juin 2008).

Pour des doses de gabapentine allant jusqu'à 2100 mg/j, il a été estimé que l'enfant allaité recevait 1,3 à 3,8% de la dose maternelle ajustée au poids (DMAP). De plus, chez 9 nourrissons allaités, les concentrations plasmatiques (CP) mesurées étaient bien inférieures aux CP maternelles, sans effet indésirable rapporté. Ces premiers résultats, ainsi qu'un profil d'effet indésirable peu inquiétant avec ce médicament, nous semble compatible avec la poursuite de ce traitement au cours de l'allaitement.

Malgré un transfert non négligeable de l'oxcarbazépine et du lévétiracétam dans le lait maternel, les CP mesurées chez les nouveau-nés sont très faibles. Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez 6 enfants exposés via le lait à l'oxcarbazépine. Pour le lévétiracétam, et sur une vingtaine de suivis de nouveau-nés allaités, un seul cas d'hypotonie avec troubles de la succion a été rapporté chez un nourrisson dont la mère était également traitée par acide valproïque et phénytoïne. Concernant le topiramate, l'exposition est extrêmement variable puisqu'on estime que le nourrisson reçoit via le lait entre 3 % et 23 % de la DMAP. Malgré tout, les CP chez les bébés allaités sont extrêmement faibles et, seul 1 enfant parmi les 10 suivis a présenté, à 40 jours de vie, une diarrhée régressive à l'arrêt de l'allaitement.

Des données beaucoup plus parcellaires sont disponibles pour la prégabaline et le zonisamide. Des dosages de prégabaline effectués dans le colostrum de 2 mères montrent des taux faibles et laissent supposer une exposition minimale du nouveau-né via l'allaitement. Pour le zonisamide, les concentrations dans le lait permettent d'estimer qu'un enfant allaité serait exposé à environ 25 % de la DMAP, et des CP équivalentes à 1/3 du taux thérapeutique proposé en pédiatrie ont été mesurées chez 2 bébés allaités. Chez ces enfants, la demi-vie du zonisamide a été évaluée à 100 h. Le suivi d'un nouveau-né allaité n'a révélé aucun effet indésirable. Néanmoins, cet antiépileptique expose à une toxicité notamment métabolique et neurologique. Enfin, le passage dans le lait de la tiagabine et du lincosamide n'a pas été évalué.

En pratique, en cas de monothérapie par gabapentine, oxcarbazépine, lévétiracétam, topiramate, l'allaitement peut généralement être autorisé sous réserve d'une surveillance clinique des enfants allaités (sédation, troubles digestifs, mauvaise prise de poids...). Compte tenu du manque de données et/ou du profil d'effet indésirable du zonisamide, de la tiagabine et du lincosamide et de la prégabaline, la possibilité d'allaiter doit être évaluée individuellement. Les mêmes recommandations s'appliquent en cas de polythérapie antiépileptique. Le recours à des dosages plasmatiques chez les nourrissons peut être proposé.

J. Cottin, A. Gouraud

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItox