Folia Pharmacotherapeutica février 2024

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Topiramate et risque tératogène : nouvelles mesures

Les indications du topiramate dans le RCP sont le traitement de certaines formes d'épilepsie ainsi que la prophylaxie de la migraine chez les adultes.
Comme discuté dans les Folia d'avril 2023, il existe une association entre l'utilisation du topiramate pendant la grossesse et les *fentes labiales* avec ou sans fente palatine. Des données cliniques soutiennent que l'utilisation du topiramate pendant la grossesse augmente la probabilité de *faible poids gestationnel*.
Des données récentes[1] suggèrent aussi un risque de **troubles neurodéveloppementaux** en cas d'exposition au topiramate pendant la grossesse. Ces données récentes ont incité le **comité européen de pharmacovigilance (PRAC)** de l'Agence européenne des médicaments (EMA) à mener une **réévaluation complète des risques en cas d'exposition au topiramate pendant la grossesse et à formuler des mesures pour tenter de minimiser ces risques**.[2]

Principales conclusions

- Le PRAC[2] a conclu que l'incidence des **troubles neurodéveloppementaux** (troubles du spectre autistique, déficience intellectuelle et trouble du déficit de l'attention/hyperactivité) est **potentiellement 2 à 3 fois supérieure** chez les enfants de mères épileptiques exposées in utero au topiramate par rapport à des enfants de mères épileptiques qui n'y ont pas été exposées. Le PRAC est arrivé à cette conclusion après analyse de 3 études observationnelles dont 2 montrent une augmentation du risque et 1 ne montre pas d'augmentation.
- Le PRAC[1] confirme le **risque d'anomalies congénitales** (notamment fente labio-palatine et hypospadias) et de retard de croissance foetale. Les données montrent un effet dose-dépendant.

Mesures de minimisation des risques

Pour éviter l'exposition in utero au topiramate, les mesures de minimisation des risques suivantes s'appliquent désormais[2] :

- **Pour la prévention des migraines, le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui ne prennent pas de contraception efficace**. Cette mesure n'est pas nouvelle mais est encore une fois confirmée.
- **Pour le traitement de l'épilepsie, le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'y a pas d'alternative.**
- **Quelle que soit l'indication**, le topiramate ne peut être utilisé chez une femme en âge de procréer que si les conditions du **programme de prévention de la grossesse** sont remplies :
  - effectuer un test de grossesse avant d'initier le traitement ;
  - informer la patiente concernant les risques pour le fœtus et sur la nécessité d'une **contraception efficace** (p.ex. un dispositif intra-utérin ou deux méthodes complémentaires, dont une méthode barrière) pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt de celui-ci.
  - en cas de contraception hormonale, vu le risque d'**interaction** (le topiramate est un inducteur enzymatique et accélère la métabolisation des estrogènes et progestagènes), une **seconde méthode contraceptive** type barrière est recommandée [note de la rédaction du CBIP : dans les Folia de novembre 2021, les mesures suivantes sont proposées pour éviter les interactions : (1) en cas de traitement de courte durée (< 2mois) avec un inducteur enzymatique : poursuivre l'estroprogestatif et utiliser une méthode contraceptive supplémentaire (préservatif) jusqu'à un mois après l'arrêt de l'inducteur enzymatique; (2) en cas de traitement de longue durée (> 2 mois) par un inducteur enzymatique : si possible, passer à un médicament non inducteur enzymatique ; s'il n'est pas possible de remplacer l'inducteur enzymatique : passer à un DIU au cuivre, un DIU au

lévonorgestrel ou à la piqûre contraceptive] ;
  - parcourir une fois par an avec la patiente un formulaire concernant les risques pour s'assurer qu'elle demeure bien consciente des risques en cas de grossesse ;
  - en cas de désir de grossesse ou si une femme est enceinte ou suspecte qu'elle est enceinte, un spécialiste doit être consulté. Le traitement par topiramate doit être réévalué et les options thérapeutiques alternatives discutées.
- Du **matériel éducationnel** sera mis à disposition des professionnels de la santé et des patients pour les informer sur les risques de l'exposition au topiramate, et sur les mesures qui visent à éviter l'exposition des femmes enceintes au topiramate. Seront disponibles : un guide destiné aux professionnels de santé (avec un formulaire qui peut être utilisé pour parcourir une fois par an les risques), un guide destiné aux patientes et une carte patient [pas encore disponible au 01/01/2024].
- Un **avertissement (pictogramme + texte court)** sera ajouté sur l'emballage des médicaments contenant du topiramate, pour alerter sur les risques durant la grossesse.

Noms des spécialités concernées :

- Topiramate: Topamax®, Topiramate EG® (voir Répertoire)

Sources spécifiques

1 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.
2 EMA. Topiramate-referral. via https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topiramate, met onder andere "Assessment report" (18/10/2023). Een DHPC werd rondgestuurd naar de zorgverstrekkers : via https://geneesmiddelendatabank.be/menselijk-gebruik > zoekterm: topiramaat > download de DHPC voor elke specialiteit via "DHPC"
3 Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. JAMA Neurol. 2023 Jun 1;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674.
4 Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. In: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47
5 Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. Ann Neurol. 2023; 93(3):551-562.
6 Hernandez-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. PMI:28856694.

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.