

CO-ORGANISÉ
AVEC LES COLLÈGES
RÉGIONAUX

• Strasbourg • Reims • Dijon
• Nancy • Besançon

**CONGRÈS
NATIONAL**
CNGE Collège Académique



24^e

EXERCER
ET ENSEIGNER
LA MÉDECINE
GÉNÉRALE



Strasbourg

Palais de la musique et des congrès

20 • 21 • 22 NOVEMBRE 2024

Anti-épileptiques et grossesse : quelles nouveautés ?

21 novembre 2024

Dr Philippe VELLA

Directeur médical

DMM2

Médicaments et grossesse : actions ANSM

- ◆ **Cellule interne dédiée « Reproduction, grossesse et allaitement »**
- ◆ **Comité scientifique permanent (CSP) « Reproduction, grossesse et allaitement »**
- ◆ **Bon usage des médicaments au cours de la grossesse**
 - ▶ Campagne d'information dédiée initiée en 2021

Anti-épileptiques et grossesse : actions ANSM

◆ Informations pour professionnels de santé et patients

▶ Rapport ANSM « antiépileptiques et grossesse »

- Première édition 2019 + nouvelle revue des données nov. 2023
- Etat des lieux des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux chez enfants exposés pendant la grossesse aux anti-épileptiques

▶ Fiche d'information « Antiépileptiques et projet de grossesse »

- <https://ansm.sante.fr/actualites/antiepileptiques-et-grossesse-mieux-connaître-les-risques-pour-l'enfant-a-naître>

▶ Dossier thématique « Antiépileptiques et grossesse »

- <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/antiepileptique-et-grossesse>



▶ Pages spécifiques « Valproate et grossesse » et « Topiramate et Grosses...

- Documents de réduction du risque dédiés : carte patiente, guide professionnels de santé, formulaire d'accord de soins, fiche d'aide à la dispensation pour les pharmaciens...



➤ **Focus carbamazépine, topiramate, valproate**

Carbamazepine : Tegretol et génériques

◆ Indications

- ▶ **Épilepsie** (partielle ou généralisée)
- ▶ **Troubles de l'humeur** (prévention rechutes trouble bipolaire, tt états maniaques)
- ▶ **Douleurs neuropathiques de l'adulte**, névralgie trijumeau et glossopharyngien

◆ Contexte

- ▶ **Risque en cas d'exposition *in utero***
 - **Malformations congénitales graves jusqu'à x 3**
 - Anomalies de la fermeture du tube neural, anomalies cranio-faciales (dont fentes labiales et palatines), malformations cardiovasculaires, hypospadias, hypoplasie des doigts et autres anomalies impliquant différents organes
 - **Troubles neurodéveloppementaux**
 - Fréquence et la caractérisation ne peuvent être établies à ce jour
- ▶ **Nombre important de grossesses exposées à la carbamazépine**
 - 274 femmes enceintes exposées en 2022

Carbamazepine : Tegretol et génériques

Nouvelles mesures ANSM à venir

◆ Objectifs

- ▶ Meilleure information des patientes des risques malformatifs et de TND
- ▶ Réduction de l'exposition pendant la grossesse

◆ Mise en place d'une attestation d'information partagée (AIP)

- ▶ Annuelle
- ▶ Co-signée patiente / médecin
- ▶ Présentation en pharmacie conditionnant la délivrance du médicament
- ▶ Initiation et renouvellements par tous médecins

◆ Documents associés

- ▶ Courrier d'information des professionnels de santé
- ▶ Fiche d'aide à la dispensation pour les pharmaciens

Topiramate : Epitomax et génériques

◆ Indications

- ▶ **Epilepsie** enfant et adulte
- ▶ **Prévention de la migraine chez l'adulte**
 - **Attention** : contre-indiqué dans la migraine chez la femme enceinte

◆ Contexte : risques en cas d'exposition *in utero*

- ▶ **Malformations congénitales majeures**
 - Risque accru jusqu'à 9.5%, environ 3 fois supérieur
 - En particulier fentes labiales et palatines, hypospadias et anomalies impliquant différents organes
- ▶ **Retard de croissance fœtale**
 - Prévalence plus élevée de :
 - faible poids à la naissance (< 2 500 grammes)
 - et de petit poids pour l'âge gestationnel

Topiramate : Epitomax et génériques

◆ Mai 2022

- ▶ Publication d'une étude épidémiologique scandinave dans le JAMA Neurol
- ▶ **Risque de troubles neurodéveloppementaux x 2 à 3** si exposition au cours de la grossesse

◆ Juin 2022 et aout 2022

- ▶ **L'ANSM demande au PRAC de l'EMA de confirmer ce signal, puis de réévaluer le bénéfice/risque pour toutes les indications**

◆ Novembre 2022

- ▶ Dans l'attente des conclusions du PRAC, **l'ANSM modifie les conditions de prescription et de délivrance (CPD)** de ces médicaments :
 - Prescription initiale et annuelle par neurologues ou pédiatres
 - Renouvellement par tout médecin dans l'intervalle
 - Mise en place d'un accord de soin annuel co-signé patiente / prescripteur
 - Délivrance conditionnée à la présentation de l'accord de soin + ordonnance neurologue ou pédiatre
 - Dispositif mis en place en novembre 2022 pour les initiations de traitement et 2 mai 2023 pour traitements en cours
 - Feuillelet d'aide à la dispensation pour les pharmaciens

Topiramate : Epitomax et génériques

◆ Septembre 2023

- ▶ Conclusions de l'évaluation européenne : **mesures complémentaires recommandées par le PRAC**
- ▶ Pas d'utilisation chez :
 - Les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
 - Les femmes enceintes : sauf si absence d'alternative thérapeutique et après information de la patiente
- ▶ Mise à disposition d'une **carte patiente**, d'une **brochure d'information patiente** et d'un **guide à destination des professionnels de santé**

◆ Nouvelles mesures ANSM à venir

- ▶ **Initiation possible par médecins compétents « douleur »** parmi les prescripteurs en sus des neurologues et des pédiatres
- ▶ **Remplacement du formulaire d'accord de soin**
 - par une **attestation d'information partagée**
 - **+ ajout d'un feuillet pour les patientes présentant une stérilité définitive ou ne présentant actuellement aucun risque de grossesse**

Valproate et dérivés

Dépakine, Micropakine, Depakote, Depamide, Divalcote et génériques

UTILISATION CHEZ LES PATIENTES DE SEXE FEMININ

◆ Contexte : risques en cas d'exposition maternelle au cours de la grossesse

- ▶ Risque élevé de malformations congénitales : 11%
- ▶ Risque élevé de troubles neurodéveloppementaux : jusqu'à 30 à 40%

◆ Utilisation chez les patientes de sexe féminin

▶ **Epilepsie** : valproate est contre-indiqué

- Pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée
- Chez les filles et femmes en âge de procréer sauf si les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses sont remplies

▶ **Episodes maniaques des troubles bipolaires** : valproate est contre-indiqué

- Pendant la grossesse
- Chez les femmes en âge de procréer sauf si les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses sont remplies

Valproate et dérivés

Dépakine, Micropakine, Depakote, Depamide, Divalcote et génériques

UTILISATION CHEZ LES PATIENTES DE SEXE FEMININ

◆ Programme de prévention des grossesses et mesures en place

- ▶ Nécessité d'une **contraception efficace** et réalisation de **tests de grossesse**

- ▶ **Conditions de prescription et de délivrance**
 - **Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou en pédiatrie** / renouvellement non restreint
 - **Formulaire annuel d'accord de soins co-signé par la patiente et le médecin spécialiste conditionnant la délivrance**

- ▶ **Documents associés visant à réduire ces risques**
 - Carte patiente
 - Brochure patiente
 - Guide professionnels de santé
 - Feuille d'aide à la dispensation pharmaciens

Valproate et dérivés

Dépakine, Micropakine, Depakote, Depamide, Divalcote et génériques

UTILISATION CHEZ LES PATIENTS DE SEXE MASCULIN

◆ Nouvelles données concernant les patients de sexe masculin

- ▶ **Juin 2023** : étude suggérant une **augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les 3 mois avant la conception**
- ▶ **Juillet 2023** : mesures ANSM dans l'attente de la réévaluation par l'EMA :
 - Courrier à destination des professionnels de santé
 - Fiche d'information patients
- ▶ **Conclusions PRAC janvier 2024** : mesures de précaution concernant le risque potentiel de troubles du développement neurologique chez les enfants nés de père traité avec des médicaments à base de valproate.
 - Modification des CPD
 - Nouveau document : brochure patient
 - Mise à jour de la carte patiente et du guide à destination des professionnels de santé pour y intégrer ce risque en cas d'exposition paternelle.

Valproate et dérivés

Dépakine, Micropakine, Depakote, Depamide, Divalcote et génériques

◆ Nouvelles mesures ANSM à venir

▶ **Modification des conditions de prescription et de délivrance chez les adolescents et hommes susceptibles de procréer :**

- Prescription initiale réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie / renouvellement non restreint
- Mise en place d'une attestation d'information partagée cosignée par le médecin et le patient
- Délivrance conditionnée à la présentation de cette attestation

▶ **Mise à jour des autres documents existants :**

- Feuillelet pharmacien
- Formulaire d'accord de soins patiente : devient attestation d'information partagée + ajout d'un feuillelet pour les patientes présentant une stérilité définitive ou ne présentant actuellement aucun risque de grossesse
- Brochure patiente

Mise en œuvre des nouvelles mesures

Calendrier envisagé

◆ Mise en œuvre des nouvelles conditions de prescription et de délivrance

▶ 6 janvier 2025

- Carbamazépine et valproate hommes : pour les initiations de traitement
- Topiramate : toutes patientes

▶ 30 juin 2025

- Carbamazépine et valproate hommes : patientes/ patients en cours de traitement

◆ Information des professionnels de santé et patients

▶ Mi-décembre 2024 : communication ANSM

▶ Avant fin décembre 2024 :

- Courrier aux professionnels de santé avec :
 - Pour carbamazépine, topiramate, valproate
 - Attestation d'information partagée
 - Feuillelet d'aide à la dispensation pour les pharmaciens
 - Et en sus pour topiramate et valproate
 - Guides professionnels de santé
 - Brochures d'information patientes / patients (valproate)

▶ Janvier 2025

- Messages d'alerte sur les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation
- Messages temporaires sur les boîtes de topiramate et carbamazépine sur nouvelles CPD



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Anti-épileptiques et grossesse : quelles nouveautés ?

CNGE – STRASBOURG

21 novembre 2024

Dr Philippe VELLA