

Numéro unique de document : GT192016023  
Date document : 08/07/2016  
Direction de la Surveillance  
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

## Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

### GT19201602

Séance du 08 Avril 2016 de 09h30 à 18h en salle A012

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
<b>MEMBRES DE L'INSTANCE</b>				
Marianne BENOIT TRUONG CANH	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nathalie BERNARD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvain BOUQUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Elisabeth ELEFANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Pierre JONVILLE BERA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Guy MAZUÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marc NAETT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-André THOMPSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)</b>				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Céline MOUNIER	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Florence CARDONA	Chef de pôle – Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arnaud BATZ	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rym YODARENE	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)</b>				
Catherine DEGUINES	Chef de produit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Carole EHRHARDT	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Augusto FERNANDEZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Experts</b>				
Eric ACQUAVIVA	Expert externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Viviane BOUILLERET	Expert externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie DUPONT	Expert externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascal MASNOU	Expert externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Programme de séance

	Sujets abordés	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
1.2	Adoption du Compte rendu Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement N° 19201601	Adoption
1.3	Présentation du règlement intérieur des Groupes de travail	Information
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National et Européen)</b>	
3.1	Topiramate	Adoption
3.2	Oxcarbazépine	Adoption
3.3	Phénobarbital - Primidone	Adoption
3.4	Carbamazépine	Adoption
3.5	Lévétiracetam	Adoption
3.6	Lamotrigine	Adoption
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Européen)</b>	
<b>5.</b>	<b>Tour de table</b>	

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
EFEMERIS	Évaluation chez la Femme Enceinte des MÉdicaments et de leurs RISques
EURAP	International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy
EUROCAT	European surveillance of congenital anomalies
GT	Groupe de travail
MACDP	Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program
NAAED	North American antiepileptic drug Pregnancy Registry
OR	Odd ratio
QD	Quotient de développement
QI	Quotient intellectuel
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RR	Risque relatif
SGA	Petit pour l'âge gestationnel (pour <i>Small for gestational age</i> )
TDAH	Trouble du déficit de l'attention / hyperactivité
TED	Troubles envahissants du développement
TSA	Troubles du spectre autistique
UKEPR	UK and Ireland epilepsy and Pregnancy registers

### **1. Introduction**

#### **1.1 Adoption de l'ordre du jour**

#### **1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et Allaitement < N° 19201601 >**

Le compte rendu est adopté à l'unanimité.

#### **1.3 Présentation du règlement intérieur des Groupes de travail**

#### **1.4 Liens d'intérêt**

Aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée pour les membres permanents du GT. En ce qui concerne les experts externes ponctuels sollicités pour donner un avis sur leur pratique clinique, Mme Sophie Dupont est en situation de conflit d'intérêts en raison d'une participation rémunérée à plusieurs réunions organisées par UCB France sur l'épilepsie. Cependant, l'avis de Mme Dupont a été considéré comme indispensable à la qualité des travaux du GT du fait de son expérience en tant que neurologue et en particulier en tant qu'expert épileptologue en pratique clinique. A noter que les experts externes ponctuels (dont Mme Dupont) n'ont pas participé aux votes.

### **Remarques générales du groupe de travail (GT) – Concernant tous les antiépileptiques évalués**

**Données issues de l'étude EFEMERIS :** base de données de Haute Garonne EFEMERIS (Évaluation chez la Femme Enceinte des MÉdicaments et de leurs RISques), combinant les données de différentes sources : 1- la base de données de la Caisse primaire d'Assurance maladie de la Haute-Garonne (médicaments prescrits pendant la grossesse), 2- les données de la protection maternelle et infantile (PMI) de la Haute-Garonne (certificats de santé obligatoires des enfants à 8 jours, 9 et 24 mois), 3- les données du centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse (interruptions médicales de grossesse) et 4- les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) du CHU de Toulouse (interruptions de grossesse). Parmi environ 100 000 femmes enceintes (ayant accouché entre 2004 et 2015), il est rapporté :

- 145 grossesses exposées à la lamotrigine ;
- 46 grossesses exposées au topiramate ;
- 35 grossesses exposées au lévétiracetam ;
- 30 grossesses exposées à la carbamazépine ;
- 15 grossesses exposées à l'oxcarbazépine ;
- 10 grossesses exposées au phénobarbital.

A noter que parmi les 46 femmes enceintes exposées au topiramate, la majorité des prescriptions provient de médecins généralistes (67 %), suivis des neurologues (18 %) puis des psychiatres (9 %).

**Evolution des pratiques dans le traitement de l'épilepsie :** à noter que, dans le traitement de l'épilepsie, et selon les 3 experts épileptologues présents, les pratiques ont évolué au cours du temps, notamment en termes de substances et de posologies utilisées (avec une diminution des doses administrées).

### 3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

#### 3.1 Topiramate

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ACTAVIS GROUP PTC, ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS, INTAS PHARMACEUTICALS, JANSSEN CILAG, MYLAN SAS, SANDOZ OPENING PHARMA France, TEVA SANTE, ZYDUS FRANCE

#### Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* au topiramate est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici. Le risque de retard de croissance (diminution du poids de naissance, petit pour l'âge gestationnel (poids et périmètre crânien)) observé chez les enfants exposés *in utero* au topiramate n'a pas été abordé lors de ce GT.

#### 1) Risque malformatif

##### o Fréquence globale

Selon les études disponibles et en considérant (pour les registres) les dernières données publiées, la fréquence globale de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* au topiramate en monothérapie au moins au premier trimestre varie entre 2,4 % et 8,2 %. Cette variabilité peut bien sûr être expliquée en partie par les différences méthodologiques entre les études, les durées de traitement et doses administrées, etc., mais si l'on compare de façon globale à la fréquence des malformations dans la population générale (qui est de 2-3 %), l'exposition *in utero* au topiramate semble néanmoins entraîner, suivant ces études, une fréquence globale moyenne des malformations supérieure à la population générale. De surcroît, en considérant, parmi les 5 études prospectives publiées, l'étude prospective ayant l'effectif le plus important de grossesses exposées au topiramate (registre NAAED (North American antiepileptic drug Pregnancy Registry) ; Hernandez-Diaz *et al.*, 2012), il ressort une augmentation statistiquement significative de malformations après exposition *in utero* au topiramate en monothérapie, par comparaison à un groupe contrôle :

- externe (risque relatif (RR) = 2,0 (1,2 – 3,3)) (après exclusion des malformations diagnostiquées après l'âge de 5 jours pour être comparable) ;
- interne non exposé (RR = 3,8 (1,4 – 10,6))
- interne traité par lamotrigine (RR = 2,5 (1,2 - 5,2), en restreignant aux cas purement prospectifs)

Les autres études disponibles établissant la comparaison à des groupes témoins internes dans les autres études (soit non exposés, soit exposés à un autre antiépileptique), vont également dans le sens d'un risque malformatif accru, pas nécessairement significatif, mais les effectifs sont bien moins importants (inférieur à 50 grossesses par série sauf pour les registres UKEPR (UK and Ireland epilepsy and Pregnancy registers) et EURAP (International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy), avec environ 70 grossesses) et les méthodologies ne sont pas toutes aussi rigoureuses.

**Ainsi, en l'état actuel des connaissances, les données vont dans le sens d'une augmentation de la fréquence globale de malformations liée à une exposition *in utero* au topiramate, ce qui est à prendre en considération (notamment en termes de prescription et d'informations) et potentiellement portée par une spécificité malformative (cf. point suivant).**

##### o Types de malformations

**Fentes orales** : un sur-risque de fentes orales (fentes labiales +/- palatines) après exposition *in utero* au topiramate est rapporté dans plusieurs études qui vont donc dans le même sens. Ce risque apparaît difficile à quantifier précisément. Au vu des données disponibles, ce risque pourrait être de 2 à 10 fois plus élevé chez les enfants exposés *in utero* au topiramate au 1er trimestre de la grossesse que dans la population générale.

A noter que ce risque est de l'ordre de 0,1 - 0,2 % dans la population générale.

**Hypospadias** : un sur-risque d'hypospadias est mentionné par 2 des 3 études prospectives (Hunt *et al.*, 2008 et Hernandez-Diaz *et al.*, 2012) et dans deux études rétrospectives (Kallen *et al.*, 2013 et Castilla Puentes *et al.*, 2014) considérant l'exposition au topiramate en monothérapie, pendant le 1<sup>o</sup> trimestre de grossesse. Néanmoins, il convient de noter qu'aucune analyse statistique n'est fournie concernant ce risque spécifique d'hypospadias.

##### o Relation dose-effet

La relation dose-effet a été étudiée à partir des données du registre Australien dans lequel les auteurs retrouvent une relation dose dépendante entre la dose de topiramate et le risque de malformations majeures et le risque d'hypospadias, mais en considérant les expositions en mono et polythérapie (Vajda *et al.*, 2014). Dans leur mise à jour, Vajda *et al.*, 2016 ont réitéré l'analyse entre le risque de malformations majeures et la dose de topiramate (en monothérapie) et retrouvent une association positive ( $p < 0,007$ ). A partir des données du registre du Royaume-Uni et de l'Irlande, Hunt *et al.*, 2008 rapportent une posologie quotidienne moyenne de topiramate de 400 mg/j chez les enfants exposés porteurs d'une malformation ( $n = 3$ ), *versus* 238 mg/j chez les enfants exposés n'en présentant pas. La différence n'étant pas statistiquement significative ( $p = 0,123$ ), mais les effectifs sont faibles. Ainsi, les données

actuellement disponibles vont dans le sens d'une relation dose-effet. Néanmoins les données présentées ne permettent pas de déterminer une dose seuil sans effet.

### **2) Risque neuro-développemental**

A ce jour, les données cliniques concernant l'impact neuro-développemental d'une exposition prénatale au topiramate sont limitées. Néanmoins, l'étude de Rihtman *et al.*, 2012, conduite chez 9 enfants (de 3 à 7 ans) exposés *in utero* au topiramate, montre en particulier, un risque accru de difficultés d'ordre visuo-spatial et du contrôle moteur ainsi que des troubles des apprentissages chez une proportion importante d'enfants (5/9 ; 56 %). Cette étude, malgré ses faiblesses méthodologiques (faible nombre d'enfants exposés, l'absence de prise en compte de facteurs de confusion potentiels, évaluation sans insu, etc.) et les quelques données expérimentales de neurotoxicité potentielle du topiramate constituent un signal potentiel et incitent à la prudence, à la mise en place nécessaire du suivi des enfants exposés *in utero* au topiramate et à attirer l'attention des professionnels de santé et des patientes sur le risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au topiramate.

### **3) Conduite à tenir**

S'agissant du topiramate, les données actuellement disponibles montrent que le risque tératogène est avéré en clinique (avec en particulier un risque accru de fentes orales, voire d'hypospadias), qu'il existe un risque accru de retard de croissance (diminution du poids de naissance, petit pour l'âge gestationnel (poids et périmètre crânien)) et un signal potentiel en termes de risque de troubles neuro-développementaux. Ainsi, au vu de ces éléments une mention restrictive à l'emploi du produit au cours de la grossesse est indispensable et cela incite à envisager une contre-indication chez la femme enceinte et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. A ce titre, un avis des cliniciens est sollicité.

### **Avis du groupe de travail (GT)**

**Données issues de l'étude EFEMERIS :** à noter que parmi les 46 femmes enceintes exposées au topiramate identifiées dans l'étude EFEMERIS, la majorité des prescriptions provient de médecins généralistes (67 %), suivis des neurologues (18 %) puis des psychiatres (9 %).

**Analyse des données disponibles :** les membres du GT s'accordent sur l'intérêt de compléter l'analyse par :

1) une analyse des cas de pharmacovigilance :

- par indication (migraine *versus* épilepsie, lorsque l'information est disponible), et notamment depuis 2010, date de la mise en place, dans l'indication migraine, d'une contre-indication du topiramate pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace.
- en fonction des doses (lorsque l'information est disponible).

2) la saisie du GT Interactions, en ce qui concerne la diminution de l'efficacité contraceptive hormonale entraînée par le topiramate, et cela en fonction de la dose (notamment inférieure ou supérieure à 200 mg/j), ainsi que le retour à un cas de pharmacovigilance recueilli par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier (interactions avec un progestatif pour une dose de topiramate inférieure à 200 mg/j).

### **Conduite à tenir par indications :**

1) Dans le traitement de l'épilepsie, et selon les 3 experts épiléptologues présents, le topiramate est efficace mais n'est pas utilisé en 1<sup>ère</sup> intention pour des problèmes de tolérance, mais dans les cas d'épilepsies pharmaco-résistantes. Ainsi, il peut exister des femmes chez qui seul le topiramate est efficace dans le contrôle de l'épilepsie. Afin de pouvoir traiter cette niche de patientes (sans quoi, il existe également un risque pour le fœtus en cas de crise pendant la grossesse), il n'apparaît pas possible de le contre-indiquer, mais une restriction forte à son utilisation au cours de la grossesse apparaît nécessaire, à savoir :

- recommander une visite préconceptionnelle,
- demander une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer,
- ne pas utiliser le topiramate chez les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternatives thérapeutiques plus sûres et donc à « switcher » d'antiépileptique en prévision d'une grossesse ou en cas de grossesse, si possible ou à porter le choix sur un autre antiépileptique lorsque l'instauration d'un traitement antiépileptique s'avère nécessaire en cours de grossesse,
- recommander, dans le cas où le traitement devrait être conservé pendant la grossesse, c'est à dire lorsqu'aucune alternative thérapeutique plus sûre n'est disponible :
  - o d'utiliser la dose minimale efficace en cas d'utilisation pendant la grossesse,
  - o d'instaurer une surveillance prénatale orientée sur le massif facial surtout et l'appareil urinaire (en raison des cas observés) ainsi que le squelette (en raison des anomalies observées chez l'animal),
  - o d'instaurer un suivi post natal / d'attirer l'attention des professionnels de santé et des patientes sur le risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au topiramate afin qu'ils consultent au plus tôt en cas de doute.

2) Dans l'indication migraine, des alternatives plus sûres étant disponibles un changement de traitement en prévision d'une grossesse est possible et indispensable. Ainsi, le niveau de recommandation actuellement mentionné dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) apparaît approprié, à savoir une contre-indication du topiramate pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace.

3) Des prescriptions hors-AMM (Autorisation de mise sur le marché) ont été constatées à des fins amaigrissantes et

dans le trouble bipolaire. A noter qu'une mise en garde avait été réalisée, en 2011, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) sur le détournement de l'usage du topiramate en dehors des indications autorisées pour perdre du poids.

**Conclusions** : Le profil de risque du topiramate en cas d'exposition au cours de la grossesse (téatogénicité avérée et risque potentiel de troubles neuro-développementaux), l'augmentation du nombre de femmes en âge de procréer exposées au topiramate, le nombre non négligeable de grossesses exposées au topiramate rapporté dans EFEMERIS, les types de prescripteurs identifiés dans EFEMERIS et l'utilisation hors AMM du topiramate sont autant d'arguments de nature à susciter l'inquiétude et à rendre indispensable un renforcement de l'information.

<b>Questions posées</b>	Le libellé actuel de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Risque malformatif :<ul style="list-style-type: none"><li>o Niveau de données disponibles</li><li>o Niveau de risque global</li><li>o Types de malformations sur-représentées</li></ul></li><li>- Risque neuro-développemental</li><li>- Relation dose-effet</li><li>- Conduite à tenir</li></ul>
-------------------------	--

#### Avis relatif aux questions posées

<i>Avis majoritaires</i>	<p>Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 8) sur :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- les conclusions relatives au risque malformatif et l'adéquation du RCP en termes de description factuelle des données relatives au risque malformatif</li><li>- la nécessité d'ajouter la possibilité d'une relation dose-effet dans le RCP</li><li>- l'introduction dans le RCP d'une mention sur le risque potentiel de troubles neuro-développementaux, de type « <i>Quelques cas de troubles neuro-développementaux ont été rapportés chez des enfants exposés in utero au topiramate, qui de ce fait, ne permettent pas d'exclure un risque</i> »</li><li>- la nécessité de renforcer la conduite à tenir actuelle dans l'indication épilepsie, telle que mentionnée ci-dessus (dont la préconisation d'une visite préconceptionnelle).</li></ul> <p>A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	

### 3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

#### 3.2 Oxcarbazépine

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	MYLAN SAS, NOVARTIS PHARMA, PHARMA LAB, SANDOZ, TEVA SANTE,

#### Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* à l'oxcarbazépine est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

##### 1) Risque malformatif

###### ○ Fréquence globale

En considérant les 4 études les plus importantes en termes de nombre de grossesses exposées, à savoir Tomson *et al.*, 2011 ; Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 (études prospectives) et Artama *et al.*, 2005 , Veiby *et al.*, 2014 (études rétrospectives), la fréquence globale de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine en monothérapie varie entre 1 % et 3,3 %. Des fréquences supérieures ont été rapportées dans des petites séries de cas prospectifs. Ces variabilités peuvent être liées aux différences méthodologiques entre les études, aux faibles effectifs, aux doses administrées, etc. A noter que la fréquence globale des malformations dans la population générale est de 2-3 %. En outre, aucune différence statistiquement significative de malformation après exposition *in utero* à l'oxcarbazépine n'est rapportée dans les études de plus grande ampleur, par comparaison à un groupe témoin composé de femmes non épileptiques non traitées (RR = 2,0 (0,5 – 7,4) et RR = 0,64 (0,10 - 4,61), suivant les études Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 et Veiby *et al.*, 2014) et de femmes épileptiques traitées par lamotrigine (RR = 1,1 (0,4 – 3,2) et 1,1 (0,5 – 2,7), suivant les études Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 et Tomson *et al.*, 2011). Une augmentation non statistiquement significative du risque malformatif de l'oxcarbazépine par rapport à la population générale est évoquée dans une étude basée sur un faible nombre de grossesses exposées (n = 40 ; ORa = 2,27 (0,62 - 5,82)) (Kallen *et al.*, 2013). Un risque accru de malformations chez les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine par rapport à un groupe témoin épileptique non traité n'a été évoqué que dans une seule étude, n'incluant que 9 femmes exposées (Kaaja *et al.*, 2003), et n'a pas été confirmé dans 2 autres études (OR = 0,36 (0,01 – 2,23) et RR = 1,8 (0,22 - 14,5), suivant les études Artama *et al.*, 2005 et Vajda *et al.*, 2014). Il convient de noter que les effectifs de ces études ne leur confèrent qu'une puissance statistique limitée pour détecter une augmentation de risque (intervalles de confiance larges).

**Ainsi, en l'état actuel des connaissances, des données de suivi de grossesses exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie en nombre modéré (300 - 1000 grossesses) ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle de risque global de malformations. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer cela.**

###### ○ Types de malformations

La recherche bibliographique effectuée n'a pas retrouvé d'étude investiguant spécifiquement le lien entre un type particulier de malformation et l'exposition *in utero* à l'oxcarbazépine en monothérapie. Parmi l'ensemble des études disponibles décrivant les malformations observées après exposition *in utero* à l'oxcarbazépine seule, 26 cas de malformations ont été décrits. En estimant la proportion de chaque sous-groupe de malformation par rapport au nombre total de malformations, les proportions de dysplasies de la hanche (4/26 ; 15 %) et de fentes orales (3/26 ; 12 %) apparaissent supérieures aux proportions attendues d'après EUROCAT. Néanmoins, au vu du faible nombre de cas, de l'absence de détail sur les facteurs de risque autre que les co-expositions antiépileptiques (tel que les antécédents maternels, la consommation d'alcool, l'exposition à d'autres médicaments ou substances, etc.), des méthodologies différentes entre les études (définitions des malformations, recueil prospectif et rétrospectif, durée de suivi des enfants, etc.), ces données doivent être considérées avec précaution et ne permettent pas, à ce stade, de conclure quant au profil malformatif de l'oxcarbazépine.

###### ○ Relation dose-effet

Aucune étude relative à la relation dose-effet n'a été identifiée pour l'oxcarbazépine.

##### 2) Risque neuro-développemental

###### ○ Scores de quotient de développement (QD) et de quotient intellectuel (QI)

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier d'étude épidémiologique spécifique sur le risque de troubles cognitifs chez les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine. Seules quelques études mentionnent des expositions à l'oxcarbazépine dans le groupe d'étude, mais celles-ci sont généralement intégrées dans le groupe « autres monothérapies », sans précision individuelle ensuite dans l'analyse, ce qui ne permet pas d'émettre de conclusions. Ainsi, en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de données concluantes concernant le risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à l'oxcarbazépine.

o **Troubles du spectre autistique (TSA)**

L'étude la plus robuste méthodologiquement, en termes de nombre d'enfants, de prise en compte des paramètres de confusion pertinents et de diagnostic clinique, bien que rétrospective, ne rapporte pas de différence statistiquement significative de risque de TSA et d'autisme infantile chez les 321 enfants nés de mères traitées par oxcarbazépine, avec des risques instantanés respectivement égaux à 2,1 (0,96 - 4,6) et 1,0 (0,1 - 6,9) (Christensen *et al.*, 2013). Néanmoins, les données sont trop limitées pour permettre une conclusion définitive et des études épidémiologiques supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer ou infirmer les résultats obtenus.

**Avis du groupe de travail (GT)**

**Contraceptifs oraux** : il est rappelé qu'un traitement par l'oxcarbazépine peut induire une inefficacité des contraceptifs oraux et qu'une autre méthode contraceptive efficace doit être utilisée.

**Utilisation** : dans le traitement de l'épilepsie, et selon les 3 experts épiléptologues présents, l'oxcarbazépine est une substance de choix dans l'épilepsie focale. Son utilisation est variable suivant les prescripteurs, notamment pour des raisons de tolérance, de fenêtre thérapeutique et/ou de mode d'administration (nombre de prises, forme buvable pour la pédiatrie).

**Conclusions** : en l'état actuel des connaissances, les données de suivi de grossesses exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie en nombre modéré (300 - 1000 grossesses) ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle de risque global de malformations. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer cela. Les données relatives au risque neuro-développemental sont insuffisantes pour pouvoir conclure.

<b>Questions posées</b>	<p>Le libellé actuel de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque malformatif : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Niveau de données disponibles</li> <li>o Niveau de risque global</li> <li>o Types de malformations sur-représentées</li> </ul> </li> <li>- Risque neuro-développemental</li> <li>- Relation dose-effet</li> <li>- Conduite à tenir</li> </ul>
-------------------------	--

**Avis relatif aux questions posées**

<i>Avis majoritaires</i>	<p>Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 8) sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les conclusions relatives au risque malformatif et l'adéquation du RCP en termes de description factuelle des données relatives au risque malformatif</li> <li>- l'introduction d'une mention concernant l'insuffisance des données concernant les troubles neuro-développementaux, de type « <i>En l'état actuel des connaissances, les données relatives au risque neuro-développemental sont insuffisantes pour pouvoir conclure</i> »</li> <li>- l'adéquation du RCP en termes de conduite à tenir.</li> </ul> <p>A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	

### 3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

#### 3.3 Phénobarbital - Primidone

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	GENEVRIER, RICHARD, SANOFI AVENTIS, SERB

#### Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* au phénobarbital est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici. Environ 15 pour cent de la primidone est métabolisée en phénobarbital. Ainsi, ces deux substances actives sont considérées conjointement et les conclusions qui pourront être dégagées pour le phénobarbital pourront être étendues à la primidone. *A contrario*, la primidone ayant d'autres métabolites que le phénobarbital, les conclusions de la primidone ne seront pas nécessaires valables pour le phénobarbital.

#### 1) Risque malformatif

##### o Fréquence globale

Les données disponibles concernant le risque malformatif du phénobarbital portent sur des effectifs relativement faibles au regard de l'ancienneté de la molécule et par rapport à d'autres antiépileptiques. Les données sont encore plus limitées pour la primidone. Ainsi, l'exploitation qui est faite des données du phénobarbital sera étendue à la primidone. Les 2 études prospectives de plus grande ampleur en termes de nombre de grossesses exposées à savoir, Tomson *et al.*, 2011 (n = 217) et Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 (n = 199) rapportent une augmentation statistiquement significative de malformation après exposition *in utero* au phénobarbital, par comparaison au groupe contrôle non épileptique (RR = 5,1 (1,8 – 14,9)) ou traité par lamotrigine (RR = 2,9 (1,4 – 5,8) (Hernandez-Diaz *et al.*, 2012) ou 2,6 (1,4 – 4,9) (Tomson *et al.*, 2011)). A noter que dans l'étude d'Hernandez-Diaz *et al.*, 2012, le risque n'est plus statistiquement significatif en restreignant aux cas purement prospectifs (RR = 2,5 (0,9 - 6,8)), mais l'estimation de risque étant du même ordre de grandeur, il ne peut être exclu que la perte de significativité est liée à une perte de puissance statistique. De la même manière, ce sur-risque n'est pas retrouvé ou n'atteint pas la significativité statistique dans toutes les autres études de cohorte ou de registres ou l'étude cas-témoin. Néanmoins, il convient de noter que les effectifs de ces études sont inférieurs à ceux des études d'Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 et Tomson *et al.*, 2011.

**Ainsi, les données actuellement disponibles vont dans le sens d'une augmentation de la fréquence globale de malformations liée à une exposition *in utero* au phénobarbital, ce qui doit être pris en considération lors du traitement d'une femme enceinte ou d'une femme en âge de procréer.**

##### o Types de malformations

En l'état actuel des connaissances, l'exposition *in utero* au phénobarbital entraîne un risque accru de malformations cardiaques, de fentes labiales et/ou palatines et d'hypospadias. D'autres types de malformations, à savoir microcéphalies, hypoplasie des ongles et dysmorphie faciale ont également été rapportées.

##### o Relation dose-effet

A ce jour, une relation dose-effet a été montrée pour le phénobarbital dans une étude, en particulier à partir de 150 mg/j, mais n'est pas retrouvée dans une autre étude d'ampleur équivalente. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer cette dose dépendance.

#### 2) Risque neuro-développemental

##### o Scores de QD et QI

De manière générale, il apparaît que les études disponibles concernant le QD et le QI des enfants exposés *in utero* au phénobarbital sont contradictoires, portent sur de faibles effectifs, pour la plupart ne tiennent pas compte des paramètres maternels pertinents ou concernent des expositions en fin de grossesse. Les études les plus récentes, tenant compte des potentiels facteurs de confusion n'ont pas évalué le phénobarbital.

##### Enfants d'âge préscolaire

S'agissant des quotients de développement, les 2 études disponibles, ne mettent pas en évidence de différence significative de QD chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital (n respectivement égaux à 35 et 41) par rapport aux enfants nés de mères traitées par phénytoïne ou non traitées (Shapiro *et al.*, 1976) ou par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées ou traitées par carbamazépine, valproate ou phénytoïne (Thomas *et al.*, 2008). Cette étude rapporte également un excès de risque d'avoir un retard de QD moteur (score < 84) par rapport aux enfants exposés aux autres antiépileptiques considérés (valproate, carbamazépine et phénytoïne), ce qui n'est pas retrouvé pour le QD mental. Néanmoins, les résultats de ces études sont à considérer avec précaution étant donné leurs limites, notamment en termes d'absence de prise en compte des paramètres maternels (l'étude de Shapiro *et al.*, 1976 ajustant sur le statut socio-économique). Dans les essais cliniques avec administration de phénobarbital en fin de grossesse, il n'est pas rapporté de diminution statistiquement significative dans l'étude chez

des enfants de 18-22 mois (n = 226) (Shankaran *et al.*, 2002), mais une diminution du QD mental est rapportée dans des études de plus faibles effectifs et conduites chez des enfants de 2 ans (n = 59) (Thorp *et al.*, 1999) et de 3 ans (n = 41) (Shankaran *et al.*, 1996).

#### Enfants d'âge scolaire ou adultes

S'agissant des quotients intellectuels, Thomas *et al.*, 2007 et Titze *et al.*, 2008, rapportent une diminution de QI chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques. Néanmoins, chaque étude n'inclut que 14 enfants, et ne tient pas compte des paramètres maternels pertinents pour la première ou ne fait pas la distinction entre les expositions au phénobarbital seul ou en association pour la seconde. A noter qu'une diminution de QI est également rapportée pour les 15 enfants exposés à la primidone seule ou en association (Titze *et al.*, 2008). Ce risque n'est pas retrouvé dans l'étude de Shapiro *et al.*, 1976 (ajustant sur le statut socio-économique, mais pas sur les autres paramètres maternels pertinents) en évaluant le rôle de l'exposition au phénobarbital chez des enfants de mères non épileptiques ; ni pour la primidone dans l'étude de Koch *et al.*, 1999, mais cette étude ne porte que sur 9 enfants. Par comparaison aux enfants exposés aux autres monothérapies, l'étude basée sur le registre Indien trouve un sur-risque à la limite de la significativité statistique à l'âge de 6 ans (n = 14) et statistique à l'âge de 10-12 ans (n = 22) (Thomas *et al.*, 2007 et Gopinath *et al.*, 2015). Ce sur-risque par rapport aux autres traitements, n'est pas retrouvé dans l'étude d'Holmes *et al.*, 2005 (n = 17), mais le groupe contrôle de cette étude inclut des expositions au phénobarbital, ce qui ne permet pas d'interprétation de ces résultats.

Des troubles des apprentissages (orthographe et arithmétique) ont été rapportés dans une étude de très faible ampleur (n = 7-12) et ne tenant pas compte des paramètres maternels (Van Der Pol *et al.*, 1991).

L'étude la plus robuste méthodologiquement, bien que rétrospective, porte sur un effectif limité, mais rapporte une diminution statistiquement significative du QI global (d'environ 7 points) chez 33 hommes (moyenne d'âge 23 ans) exposés *in utero* au phénobarbital par rapport au groupe contrôle non traité (n = 52) apparié sur le statut socioéconomique, les âges maternel et paternel, famille monoparentale, grossesse non planifiée, 1er enfant, niveau d'éducation du chef de famille, un score de risque de prédisposition, la durée de la grossesse, le poids et la taille à la naissance, le tabagisme au dernier trimestre et la prise de poids maternelle (Reinisch *et al.*, 1995).

**Conclusion** : les données disponibles sont divergentes, portent sur de faibles effectifs et comportent des biais méthodologiques importants, rendant difficile l'interprétation des résultats et ne permettant pas de conclure de manière définitive. L'étude la plus robuste méthodologiquement rapportant une diminution du QI à l'âge adulte chez 33 enfants exposés *in utero* au phénobarbital, le risque est à considérer. Néanmoins des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ce risque.

#### o Troubles du comportement

Les données actuellement disponibles concernant les troubles du développement à type de troubles de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ou de troubles du spectre autistique chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital portent sur de faibles effectifs et ne tiennent pas compte des potentiels facteurs de confusion pertinents, ne permettant pas de conclure quant à ce risque.

### **3) Conduite à tenir**

S'agissant du phénobarbital, les données actuellement disponibles montrent que le risque tératogène est avéré en clinique (avec en particulier un risque accru de malformations cardiaques, fentes orales et hypospadias) et que les données relatives au risque de troubles neuro-développementaux sont contradictoires, mais à considérer. Ainsi, au vu de ces éléments une mention restrictive à l'emploi du produit au cours de la grossesse est indispensable et cela incite à envisager une contre-indication chez la femme enceinte et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. A ce titre, un avis des cliniciens est sollicité.

#### **Avis du groupe de travail (GT)**

**Conduite à tenir** : dans le traitement de l'épilepsie, et selon les 3 experts épileptologues présents, le phénobarbital est une substance obsolète, mais qui dans sa forme intraveineuse est très efficace et utilisée dans l'état de mal épileptique. Il peut, par ailleurs, être utilisé dans certains cas, exceptionnels, où aucun autre traitement n'est efficace, comme par exemple pour des épilepsies vasculaires. La primidone a les mêmes indications que le phénobarbital et le même caractère obsolète. Il est noté que la primidone a eu une utilisation dans le traitement du tremblement essentiel, avec une bonne efficacité. Ainsi, il peut exister des femmes chez qui seul le phénobarbital ou la primidone est efficace dans le contrôle de l'épilepsie. Afin de pouvoir traiter cette niche de patientes (sans quoi, il existe également un risque pour le fœtus en cas de crise pendant la grossesse), il n'apparaît pas possible de le contre-indiquer, mais une restriction forte à son utilisation au cours de la grossesse apparaît nécessaire.

<b>Questions posées</b>	Le libellé actuel de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Risque malformatif :<ul style="list-style-type: none"><li>o Niveau de données disponibles</li><li>o Niveau de risque global</li><li>o Types de malformations sur-représentées</li></ul></li><li>- Risque neuro-développemental</li><li>- Relation dose-effet</li><li>- Conduite à tenir</li></ul>
-------------------------	--

#### **Avis relatif aux questions posées**

<i>Avis majoritaires</i>	<p>Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 8) sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les conclusions relatives au risque malformatif et l'adéquation du RCP en termes de description factuelle des données relatives au risque malformatif, à condition d'ajouter que le risque malformatif est de l'ordre de 3 fois supérieur à celui observé en population générale (qui est de 2-3 %)</li> <li>- l'introduction d'une mention concernant les données disponibles relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « <i>En l'état actuel des connaissances, les données relatives au risque neuro-développemental sont contradictoires et ne permettent pas de conclure</i> »</li> <li>- l'adéquation du RCP en termes de conduite à tenir.</li> </ul> <p>A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	

### 3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

#### 3.4 Carbamazépine

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	MYLAN, NOVARTIS, SANDOZ, TEVA SANTE

#### Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* à la carbamazépine est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

##### 1) Risque malformatif

###### o Fréquence globale

Selon les données actuellement disponibles issues des registres, la fréquence globale de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie varie entre 2,6 % et 5,6 %. Cette variabilité pouvant être liée aux différences méthodologiques entre les études, aux doses administrées, etc. La fréquence globale des malformations dans la population générale étant de 2-3 %, l'exposition *in utero* à la carbamazépine entraîne, suivant les études, une fréquence globale des malformations soit similaire à la population générale, soit 2 à 3 fois supérieure à celle-ci. Par comparaison au groupe traité par lamotrigine, les données de Tomson *et al.*, 2011 mettent en évidence un sur-risque statistiquement significatif chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie (OR = 2,0 (1,3 - 2,9), calculé par l'ANSM car non fourni par les auteurs). Cet excès de risque n'est pas retrouvé dans le registre Irlandais et Britannique (Campbell *et al.*, 2014), ni dans le registre Nord-Américain (Hernandez-Diaz *et al.*, 2012). Parmi les 3 études retenues, ayant comparé la fréquence globale de malformations des enfants nés de mères épileptiques traitées par carbamazépine à celle de patientes non épileptiques, des résultats contradictoires sont obtenus, allant d'une absence de différence à une augmentation statistiquement significative (RR = 2,7 (1,0 – 7,0)) (Hernandez-Diaz *et al.*, 2012).

**Ainsi, en l'état actuel des connaissances, le suivi d'un nombre très important de femmes enceintes exposées à la carbamazépine en monothérapie au 1<sup>o</sup> trimestre de grossesse (> 5000 issues de grossesses) ne permet pas d'exclure une augmentation du risque global de malformations majeures, avec une fréquence globale des malformations soit similaire à la population générale, soit 2 à 3 fois supérieure à celle-ci.**

###### o Types de malformations

- Les données actuellement disponibles montrent un risque accru d'anomalie de fermeture du tube neural, et en particulier de spina bifida chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, par comparaison aux enfants non exposés aux antiépileptiques (présentant ou non d'autres types de malformations congénitales). Ce sur-risque est constaté dans toutes les études cas-témoin s'intéressant à ce type de malformations et est multiplié d'un facteur 2 à 14 suivant les études et les groupes témoins. A noter qu'au vu de la faible incidence de ce type de malformations, les études cas-témoins sont les plus à même d'identifier un sur-risque. Parmi les études comparant ou mettant en parallèle la fréquence de survenue d'anomalie de fermeture du tube neural, une fréquence inférieure est observée après exposition *in utero* à la carbamazépine, par comparaison au valproate (Kallen *et al.*, 1989 ; Arpino *et al.*, 2000 ; Werler *et al.*, 2011 ; Tomson et Battino, 2012). *A contrario*, un risque accru est rapporté chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport aux autres antiépileptiques considérés (Rosa, 1991 ; Tomson et Battino, 2012) et en particulier par rapport à la lamotrigine (Tomson *et al.*, 2011 ; Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 et Campbell *et al.*, 2014).

- Les données relatives à la survenue de malformations cardiaques après exposition *in utero* à la carbamazépine sont contradictoires. En effet, l'étude cas-témoin s'étant intéressée à ce type de malformations ne rapporte pas d'association statistiquement significative entre l'exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie et le risque de malformations cardiaques ou de coarctation de l'aorte. Parmi les études de registre précisant la fréquence de survenue de malformations cardiaques après exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie, une fréquence de malformations cardiaques comprise entre 0,3 et 1,6 % est rapportée suivant les registres, comptant entre 703 et 1657 grossesses exposées à la carbamazépine seule (Wide *et al.*, 2004 et Kallen *et al.*, 2013 ; Artama *et al.*, 2005 ; Tomson *et al.*, 2011 ; Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 et Campbell *et al.*, 2014). A noter que le registre Epilepsie et Grossesse Kerala rapporte une fréquence de malformations cardiaques très élevée chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (6,3 %), mais cela est à mettre en parallèle du taux également très élevé observé chez les enfants non exposés aux antiépileptiques (8 %) (Thomas *et al.*, 2008). Parmi les études comparant ou mettant en parallèle la fréquence de survenue de malformations cardiaques entre les différents antiépileptiques, une fréquence inférieure est observée après exposition *in utero* à la carbamazépine, par comparaison au valproate, sans que la différence soit statistiquement différente dans l'étude ayant réalisé une analyse statistique (Campbell *et al.*, 2014). *A contrario*, un risque accru semble apparaître chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport à la lamotrigine, mais aucune analyse statistique n'est réalisée par les auteurs (Tomson *et al.*, 2011). Enfin, dans le registre Nord-Américain, Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 ne retrouvent pas d'excès de risque de malformations cardiaques par rapport à un groupe témoin externe non exposé. Ainsi, en l'état actuel des connaissances, un sur-

risque de malformations cardiaques chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine est décrit par certaines études, mais n'est pas retrouvé par d'autres. Deux des 3 registres de plus grande ampleur allant dans le sens d'un excès de risque de malformations cardiaques chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, ce risque est donc à prendre en considération.

- Les données actuellement disponibles décrivent également un sur-risque de fentes orales, d'hypospadias, de dysmorphie faciale et d'hypoplasie des ongles après exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie. D'autres types de malformations ont été également décrits, mais de façon ponctuelle.

- Relation dose-effet

Les données actuellement disponibles vont dans le sens d'une relation dose-effet, avec un risque de malformations particulièrement augmenté avec des doses supérieures ou égales à 1000 mg/j.

## **2) Risque neuro-développemental**

- Score de QD/QI

### Enfants d'âge pré-scolaire

Les études disponibles chez les enfants d'âge pré-scolaire exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie ne mettent pas en évidence de diminution statistiquement significative du QDglobal par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (Scolnick *et al.*, 1994 ; Wide *et al.*, 2000 et Bromley *et al.*, 2010). La méta-analyse réalisée par Bromley *et al.*, 2014 retrouve une différence non significative de QD égale à -2,00 [-6,44 ; 2,44] (en incluant l'étude utilisant le test de Griffiths, à savoir Bromley *et al.*, 2010) et une différence statistiquement significative égale à -5,58 [-10,83 ; -0,34] (en incluant les études ayant utilisé le test de Bayley : d'Ornoy *et al.*, 1996 ; Rovet *et al.*, 1995 ~ Scolnick *et al.*, 1994 et Hattig *et al.*, 1987). A noter que l'étude d'Ornoy *et al.*, 1996 fournit de manière distincte les scores de QD cognitif et QD psychomoteur (sans fournir le score global) et que les auteurs de la méta-analyse ont inclu les scores de QD cognitifs.

Par comparaison aux enfants nés de mères épileptiques non traitées, l'étude disponible ne met pas en évidence de diminution statistiquement significative du QDglobal chez les enfants d'âge pré-scolaire exposés *in utero* à la carbamazépine (avec une diminution de 6 points, proche de la significativité statistique ( $p = 0,1$ ) ; Bromley *et al.*, 2010). Néanmoins, sur la base de cette étude, la méta-analyse réalisée par Bromley *et al.*, 2014 retrouve une différence significative de QD égale à -6,00 [-11,35 ; -0,65]. Il convient de noter que ces résultats sont obtenus en utilisant le test de Griffiths (Wide *et al.*, 2000 et Bromley *et al.*, 2010) ou de Bayley (Scolnick *et al.*, 1994) ; sur la base d'un nombre limité de grossesses exposées (respectivement de 35 ; 48 et 36) et que l'étude de Wide *et al.*, 2000 ne prend pas en compte les paramètres maternels pertinents. A *contrario*, les études de Scolnick *et al.*, 1994 et de Bromley *et al.*, 2010 tiennent compte de paramètres maternels pertinents, tels que le statut socio-économique, le QI (ainsi que l'âge maternel, la parité et la gravidité pour Scolnick *et al.*, 1994).

Par comparaison aux autres antiépileptiques, le QD des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ne diffère pas statistiquement de celui des enfants exposés à la phénytoïne (Wide *et al.*, 2000 et Meador *et al.*, 2009), à la lamotrigine (Meador *et al.*, 2009 et Bromley *et al.*, 2010), avec une différence égale à -1,62 [-5,44 ; 2,21] en compilant ces 2 études (Bromley *et al.*, 2014). Par ailleurs, les QD des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine sont statistiquement supérieurs à ceux des enfants exposés *in utero* au valproate (Meador *et al.*, 2009 et Bromley *et al.*, 2010).

En outre, parmi les 2 études rapportant séparément les résultats du QD cognitif et le QD moteur (test de Bayley), Ornoy *et al.*, 1996 rapportent une diminution statistiquement significative du QD cognitif chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (100,3 (15,0) *versus* 112,4 (4,0)), ce qui n'est pas retrouvé dans l'étude de Thomas *et al.*, 2008 par comparaison aux femmes épileptiques non traitées. A noter que cette étude ne tient pas compte des paramètres maternels pertinents. Avec la même limite, les auteurs de cette étude rapportent un QD moteur statistiquement supérieur chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport aux enfants exposés *in utero* au valproate. Enfin l'étude de Meador *et al.*, 2009 ajustant sur les facteurs de confusion pertinents, semble montrer (sans qu'aucune analyse statistique n'ait été réalisée) qu'à l'âge de 2 ans, les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ont un QI verbal inférieur à celui des enfants exposés à la lamotrigine ou à la phénytoïne, mais supérieur à ceux exposés au valproate. Une diminution non statistiquement significative des compétences linguistiques est rapportée chez les enfants exposés à la carbamazépine ( $n = 36$ ) par Scolnick *et al.*, 1994 par comparaison à des enfants nés de mères non épileptiques ( $n = 36$ ).

### Enfants d'âge scolaire

Les études actuellement disponibles ne rapportent pas de différence statistiquement significative de QI global entre les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine et les enfants nés de mères non épileptiques (Wide *et al.*, 2002 ; Gaily *et al.*, 2004 ; Thomas *et al.*, 2007 et Baker *et al.*, 2015) ou au score attendu (Nadebaum *et al.*, 2011). Il convient de noter que ces résultats sont basés sur un nombre limité de grossesses exposées (respectivement de 35 ; 86 ; 14 ; 50 et 34) et que ces études tiennent compte du niveau d'éducation maternel, mais que seule l'étude publiée par Baker *et al.*, 2015 ajuste également sur le QI maternel, tandis que Nadebaum *et al.*, 2011 ne rapportent pas de différence entre le QI maternel (du groupe carbamazépine) et le QI attendu en population générale. L'étude de Titze *et al.*, 2008 n'est pas considérée ici puisque ne distinguant pas les expositions ( $n = 6$ ) en mono- ou en polythérapie. De la même manière, il n'est pas mis en évidence de différence statistiquement significative de QI global après exposition prénatale à la carbamazépine par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées (Gaily *et al.*, 2004 ; Eriksson *et al.*, 2005 et Thomas *et al.*, 2007). Néanmoins, dans ces études, la comparaison avec ce type de groupe

contrôle (mères épileptiques non traitées) ne prend pas en compte des paramètres maternels pertinents. Par comparaison aux autres antiépileptiques, Meador *et al.*, 2013 ajustant sur les facteurs de confusion pertinents ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative entre le QI global des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (n = 61) et celui des enfants exposés à la phénytoïne ou à la lamotrigine. En outre, dans cette même étude, le QI global des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine est statistiquement supérieur (de 8 points) à celui des enfants exposés *in utero* au valproate (Meador *et al.*, 2013). Thomas *et al.*, 2007 et Gopinath *et al.*, 2015 ne rapportent pas de différence de QI global par comparaison aux enfants nés de mères traitées par des monothérapies antiépileptiques, autre que la carbamazépine, mais sans prise en compte des paramètres maternels pertinents.

De surcroît, parmi les études rapportant séparément les QI verbal et QI non verbal, les 2 études prenant en compte le niveau d'éducation maternel (Wide *et al.*, 2002 ; Gaily *et al.*, 2004) ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative entre les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (n = 35 et n = 86) et les enfants nés de mères non épileptiques (n = 66 et n = 141). De la même manière, Nadebaum *et al.*, 2011 (QI maternel du groupe traité non différent de celui attendu en population générale) ne mettent pas en évidence de différence de QI verbal et QI non verbal chez les enfants du groupe carbamazépine (n = 34) par rapport aux scores attendus en population générale. A contrario, dans une étude de même ampleur, mais prenant également en compte le QI maternel, Baker *et al.*, 2015, rapportent une diminution statistiquement significative du QI verbal chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (n = 50) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (n = 213), tandis que les QI non verbal et QI spatial ne diffèrent pas statistiquement. Enfin l'étude de Meador *et al.*, 2013, ajustant sur les facteurs de confusion pertinents, montre qu'à l'âge de 6 ans, le QI verbal n'est plus inférieur au QI non verbal (104 (102 - 107) *versus* 104 (102 - 107)) et est statistiquement supérieur (de 7 points) à celui des enfants exposés *in utero* au valproate. De la même manière, l'étude rétrospective conduite par Adab *et al.*, 2004 rapporte un score de QI verbal statistiquement supérieur chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine par rapport à ceux nés de mères traitées par valproate (différence d'environ 10 points). En administrant un test de compétence linguistique, Nadebaum *et al.*, 2011 ne mettent pas en évidence de différence statistique entre les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine et les scores attendus (p = 0,73) ou les scores obtenus chez les enfants exposés *in utero* au valproate (p = 0,122).

**Conclusion** : en l'état actuel des connaissances, le risque de troubles neuro-développementaux après exposition *in utero* à la carbamazépine ne peut être écarté, mais est en tout état de cause inférieur à celui du valproate.

- **Retards de développement (scores QD ou QI < valeurs considérées) et troubles des apprentissages**

#### Enfants d'âge pré-scolaire

Les études disponibles chez les enfants d'âge pré-scolaire montrent que, par comparaison aux enfants nés de mères non épileptiques, les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie ont une fréquence supérieure de retard de développement (QD ≤ 84) (16 % *versus* 8 % d'après Bromley *et al.*, 2010 ; 8 % *versus* 3 % d'après Scolnick *et al.*, 1994 et 20 % *versus* 5 % d'après Cummings *et al.*, 2011). Cet excès de risque n'atteignant la significativité statistique que dans l'étude de Cummings *et al.*, 2011, avec un ORa = 7,7 (1,4 – 43,1), en ajustant sur les paramètres influant sur le QI de l'enfant (mais pas sur le QI maternel, contrairement aux 2 autres études). Néanmoins le résultat obtenu dans l'étude de Bromley *et al.*, 2010 est proche de la significativité statistique (p = 0,074). Par comparaison aux autres antiépileptiques, Meador *et al.*, 2009 montrent un risque accru de troubles (QD/QI ≤ 84) chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (15/73 ; 20 %) par rapport à ceux exposés à la lamotrigine (10/84 ; 12 %) mais inférieur à celui observé chez les enfants nés de mères traitées par phénytoïne (15/48 ; 31 %) ou valproate (20/53 ; 37 %). Ce dernier point est également observé dans l'étude australienne où l'estimation de risque rapportée chez les enfants exposés *in utero* au valproate (ORa = 26,1 (4,9 – 139)) est plus de 3 fois supérieure à celle calculée pour la carbamazépine (ORa = 7,7 (1,4 – 43,1)) (Cummings *et al.*, 2011). Cela est également observé dans l'étude de Bromley *et al.*, 2010 dans laquelle l'exposition prénatale au valproate entraîne une augmentation statistiquement significative de risque.

En outre, dans l'étude de Thomas *et al.*, 2008, ne prenant pas en compte les paramètres maternels mais distinguant les scores de QD cognitif et le QD moteur, les auteurs ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative de retard de développement (QD moteur < 84 ou QD cognitif < 84) entre les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, au valproate, au phénobarbital ou à la phénytoïne. A contrario, dans l'étude de Bromley *et al.*, 2010 ajustant sur les facteurs de confusion pertinents et par comparaison à des femmes non épileptiques, il est mis en évidence un retard (score ≤ 84) statistiquement significatif dans 2 domaines du test de Griffiths (motricité et intégration oculo-manuelle), mais pas dans les 3 autres domaines (sociabilité/autonomie, performance et langage).

#### Enfants d'âge scolaire

- Score des QI < valeurs considérées

La fréquence accrue de retard (n'atteignant pas la significativité statistique) observée chez les enfants d'âge pré-scolaire exposés *in utero* à la carbamazépine dans l'étude du « Liverpool and Manchester neurodevelopment group » est retrouvée chez les enfants âgés de 6 ans, avec un RRa = 3,5 (1,1 – 10,2) par comparaison aux femmes non épileptiques et après ajustement sur les facteurs de confusion pertinents (Baker *et al.*, 2015). Cela n'est pas retrouvé dans l'étude australienne par rapport aux fréquences attendues en population générale (Nadebaum *et al.*, 2011a,b).

Par comparaison aux autres antiépileptiques, l'étude de Meador *et al.*, 2013 montre un risque accru de troubles (QI ≤

84) chez les enfants exposés in utero à la carbamazépine (5/61 ; 8 %) par rapport à ceux exposés à la lamotrigine (2/74 ; 5 %) ou à la phénytoïne (2/40 ; 3 %) mais inférieur à celui observé chez les enfants nés de mères traitées par valproate (8/49 ; 16 %).

Il convient de noter que les résultats susmentionnés sont issues de cohortes prospectives tenant compte des paramètres maternels pertinents (notamment niveau d'éducation maternel et QI maternel), mais sont basés sur un nombre limité de grossesses exposées (respectivement de 50 ; 34 et 61) (Baker *et al.*, 2015 ; Nadebaum *et al.*, 2011a,b et Meador *et al.*, 2013).

Parmi les études rétrospectives, l'étude de Vinten *et al.*, 2005 ne met pas en évidence de surrisque de présenter un QI verbal < 69 dans le groupe carbamazépine par rapport au groupe non traité (4/52 (7,7 %) versus 6/80 (7,5 %)) et rapporte une fréquence statistiquement supérieure chez les enfants prénatalement exposés au valproate par rapport à ceux exposés à la carbamazépine (9/41 (22 %) versus 4/52 (7,7 %)).

- **Retard des acquisitions / scolarité**

Deux études rapportent des taux élevés de retards des acquisitions chez les enfants exposés in utero à la carbamazépine (22 % de retard dans l'acquisition du langage et/ou de la motricité chez Dean *et al.*, 2002 ; 30 % de retards psychomoteurs (retards, soutien scolaire, dépendance) chez Mawer *et al.*, 2002). A noter que ces études ne tiennent pas compte des paramètres maternels.

L'étude la plus robuste méthodologiquement, mais portant sur un nombre limité d'enfants âgés de 6 ans (n = 50) rapporte une augmentation, non statistiquement significative, d'un facteur 3 du recours au soutien scolaire chez les enfants exposés in utero à la carbamazépine par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (Baker *et al.*, 2015). Enfin, dans l'étude suédoise conduite chez des enfants de 16 ans l'exposition prénatale à la carbamazépine n'est pas associée à un excès de risque d'échec aux diplômes de sport, mathématiques, anglais et suédois, mais est associée à une diminution de la proportion d'enfants obtenant leur diplôme avec excellence (pour 3 des 4 matières étudiées, à savoir les mathématiques, anglais et suédois) par comparaison aux enfants nés de mères non épileptiques ou aux enfants exposés in utero à la phénytoïne (Forsberg *et al.*, 2011).

o **Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité**

Les données actuellement disponibles concernant le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez les enfants nés de mères exposées à la carbamazépine sont limitées (moins d'une centaine de grossesses), contradictoires, sans diagnostic clinique (utilisation d'échelles comportementales) et n'étudiant pas forcément l'ensemble des sous types. Ainsi, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de conclure quant à ce risque.

o **Troubles du spectre autistique**

L'étude la plus robuste d'un point de vue méthodologique (nombre d'enfants, prise en compte des paramètres de confusion pertinents) mais rétrospective, ne rapporte pas de différence statistiquement significative de risque de Troubles envahissants du développement (TED) et d'autisme infantile chez les 386 enfants nés de mères traitées par carbamazépine, avec des risques instantanés respectivement égaux à 1,0 (0,4 - 2,8) et 1,4 (0,4 - 5,8) (Christensen *et al.*, 2013). Les données issues du registre grossesse prospectif Australien rapportent 1 cas d'enfant présentant un score supérieur à 30, en faveur d'un diagnostic d'autisme, à la CARS (Childhood autism rating score) et 1 cas d'enfant ayant un score limite (27-29), pouvant évoquer un TED non spécifié, à la CARS (Childhood autism rating score), parmi les 34 enfants exposés in utero à la carbamazépine en monothérapie et évalués en aveugle entre 6 et 8 ans (Wood *et al.*, 2015). Les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative de score à la CARS supérieur à 27 entre le groupe carbamazépine (5,9 %) et le groupe d'enfants nés de femmes traitées par les autres antiépileptiques (valproate, polythérapie, autres monothérapies ; 9/71 (12,7 %)). Une étude de moindre ampleur et moindre qualité méthodologique (comportant des limites telles que l'âge précoce des enfants étudiés, l'absence de diagnostic clinique, l'utilisation de questionnaire non validé, construit pour l'étude à partir d'items extraits de plusieurs échelles de développement et d'outils de dépistage en population générale), ne met pas en évidence d'augmentation du risque de traits autistiques (via l'« Autism checklist ») à 1,5 ans (n = 41), mais les auteurs rapportent une augmentation non statistiquement significative des traits autistiques à 1,5 ans (1/41 ; 2,9 %), et 3 ans (1/31 ; 3,4 %) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques avec une fréquence de 0,9 % à 1,5 ans (soit OR = 3,3 (0,5 - 24,8)) de 1,5 % à 3 ans (soit OR = 2,5 (0,8-15,8)). A noter que les données relatives au risque de traits autistiques ne portent que sur 1 cas à chaque âge étudié.

Néanmoins, les études rétrospectives écossaises publiées par Dean *et al.*, 2002 et Rasalam *et al.*, 2005 vont dans le sens d'un excès de risque. Ces études concernent en majeure partie la même cohorte (étude conduite au sein du même hôpital et sur des périodes se chevauchant), l'une n'investiguant que les troubles du spectre autistique (Rasalam *et al.*, 2005) et la seconde un ensemble de troubles du développement (autisme, TSA, Asperger ou TDAH) (Dean *et al.*, 2002). Rasalam *et al.*, 2005 rapportent 2 cas de TED parmi les 80 enfants exposés in utero à la carbamazépine (2,5 % (0 - 6 %)) et font état d'un taux de 0,25 % (0,17 - 0,33) dans la population générale du Royaume Uni, mais ne réalisent pas d'analyse statistique (pas de groupe contrôle spécifique à l'étude). Dans l'étude de Dean *et al.*, 2002 réalisant une analyse groupée d'un ensemble de troubles du développement (autisme, TSA, Asperger ou TDAH) établis sur la base des dossiers médicaux, les auteurs rapportent un excès de risque chez les enfants exposés in utero à la carbamazépine (10/70 ; 14,5 %), par comparaison à un groupe contrôle d'enfants non exposés issus de mêmes mères (2/38 ; 5,2 %), ce qui permet de contrôler naturellement les facteurs de confusion potentiels comme l'environnement social et le quotient intellectuel et le niveau d'éducation maternel.

Ainsi, les données actuellement disponibles concernant le risque de TED ou TSA chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine sont contradictoires et insuffisantes pour permettre de conclure de manière définitive et des études épidémiologiques supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer ou infirmer les résultats obtenus.

○ **Domaines spécifiques**

Les données actuellement disponibles concernant les altérations de domaines spécifiques (fonctions mnésiques, exécutives, adaptatives, motricité, comportement agressif, aptitudes sociales) chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine sont contradictoires, insuffisantes, méthodologiquement peu solides (sous score d'échelle composite, comparaison au valproate et/ou pas de double administration des questionnaires aux parents et aux enseignants, etc.), basées sur des effectifs faibles, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile et ne permet pas de conclure.

### **3) Conduite à tenir**

S'agissant de la carbamazépine, les données actuellement disponibles montrent que le risque tératogène est avéré en clinique (avec en particulier un risque accru d'anomalies de fermeture du tube neural et de malformations cardiaques, mais également de fentes orales, d'hypospadias, de dysmorphie faciale et d'hypoplasie des ongles) et que les données relatives au risque de troubles neuro-développementaux sont contradictoires, mais que le risque ne peut être exclu et est donc à considérer. Ainsi, au vu de ces éléments une mention restrictive à l'emploi du produit au cours de la grossesse est indispensable et cela incite à envisager une contre-indication chez la femme enceinte et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. A ce titre, un avis des cliniciens est sollicité.

## **Avis du groupe de travail (GT)**

### **Données relatives au risque neuro-développemental :**

- Les membres du GT s'accordent sur le fait que les données actuellement disponibles montrent que les risques de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine sont en tout état de cause inférieurs à ceux observés chez les enfants exposés *in utero* au valproate. Néanmoins, ils soulignent que ce comparateur (le valproate) n'est pas satisfaisant puisqu'il s'agit de savoir quel est le devenir neuro-développemental des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées ou non épileptiques ou traitées par des antiépileptiques autre que le valproate (et non pas uniquement par rapport au valproate pour lequel il est avéré qu'il induit des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*).
- Les données actuellement disponibles concernant les altérations de domaines spécifiques (fonctions mnésiques, exécutives, adaptatives, motricité, comportement agressif, aptitudes sociales) chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine sont contradictoires, insuffisantes, méthodologiquement peu solides (sous score d'échelle composite, comparaison au valproate et/ou pas de double administration des questionnaires aux parents et aux enseignants, etc.), basées sur des effectifs faibles, rendant les résultats difficilement interprétables et ne permettant pas de conclure.
- Concernant les données relatives au risque de trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, et en complément des éléments présentés, il est précisé que l'étude allant dans le sens d'un sur-risque chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine compare la fréquence d'enfants à risque de présenter un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité à la fréquence d'enfants présentant un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, ce qui limite la pertinence de la comparaison. En outre, les études disponibles concernent des enfants d'âge précoce (1,5 ; 3 et 6 ans) par rapport à l'âge de manifestation des symptômes.

**Remarque concernant le syndrome hémorragique.** Le syndrome hémorragique chez l'enfant né de mère traitée pouvant survenir pendant l'accouchement et au-delà des 24 premières heures de vie, il apparaît nécessaire de modifier la phrase actuellement présente dans le RCP, à savoir « un syndrome hémorragique survenant dans les 24 premières heures de vie ».

### **Conduite à tenir par indications :**

- 1) **Dans le traitement de l'épilepsie,** et selon les 3 experts épileptologues présents, la carbamazépine est le traitement de référence dans l'épilepsie focale. Ainsi, il peut exister des femmes chez qui seule la carbamazépine est efficace dans le contrôle de l'épilepsie. Afin de pouvoir traiter ces patientes (sans quoi, il existe également un risque pour le fœtus en cas de crise pendant la grossesse), il n'apparaît pas possible de la contre-indiquer, mais une restriction forte à son utilisation au cours de la grossesse apparaît nécessaire, à savoir :
- recommander une visite préconceptionnelle,
  - demander une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer,
  - ne pas utiliser la carbamazépine chez les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternatives thérapeutiques plus sûres et donc à « switcher » d'antiépileptique en prévision d'une grossesse ou en cas de grossesse, si possible ou à porter le choix sur un autre antiépileptique lorsque l'instauration d'un traitement antiépileptique s'avère nécessaire en cours de grossesse,
  - recommander, dans le cas où le traitement devrait être conservé pendant la grossesse, c'est à dire lorsqu'aucune alternative thérapeutique plus sûre n'est disponible :
    - d'utiliser la dose minimale efficace en cas d'utilisation pendant la grossesse,
    - d'instaurer une surveillance prénatale orientée sur le squelette, le cœur, le massif facial et l'appareil urogénital,
    - d'instaurer un suivi post natal / d'attirer l'attention des professionnels de santé et des patientes sur le risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine afin

qu'ils consultent au plus tôt en cas de doute.

2) Dans les indications psychiatriques et dans le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte et des névralgies du trijumeau et/ou du glossopharyngien : un avis des cliniciens est sollicité (ce GT s'étant focalisé sur les indications épilepsie).

<b>Questions posées</b>	<p>Le libellé actuel de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Risque malformatif :<ul style="list-style-type: none"><li>o Niveau de données disponibles</li><li>o Niveau de risque global</li><li>o Types de malformations sur-représentées</li></ul></li><li>- Risque neuro-développemental</li><li>- Relation dose-effet</li><li>- Conduite à tenir</li></ul>
-------------------------	---

#### **Avis relatif aux questions posées**

<i>Avis majoritaires</i>	<p>Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 8) sur :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- les conclusions relatives au risque malformatif et l'adéquation du RCP en termes de description factuelle des données relatives au risque malformatif, à condition de modifier le taux de malformations, en précisant que « la carbamazépine peut entraîner un risque de malformations jusqu'à 3 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 2-3 % »</li><li>- l'ajout d'une relation dose-effet en termes de risque malformatif (sans indiquer de dose seuil, puisque les données disponibles ne permettent pas d'en établir une avec certitude) ;</li><li>- la modification de la mention actuelle relative au risque de troubles neuro-développementaux, en précisant que « <i>Les études relatives aux troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero à la carbamazépine sont contradictoires et ne permettent pas d'exclure un risque</i> »</li><li>- la nécessité de renforcer la conduite à tenir actuelle dans l'indication épilepsie, telle que mentionnée ci-dessus (dont la préconisation d'une visite préconceptionnelle).</li></ul> <p>A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	

### 3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

#### 3.5 Lévétiracetam

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ACCORD HEALTHCARE, ACTAVIS GROUP PTC, ADVICENNE, AGUETTANT, ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, CRISTERS, EG LABO - EUROGENERICS, EVOLUPHARM, HAREFIELD PHARMA ASSOCIATES, HOSPIRA, KRKA, ALTER, GERDA, MYLAN, OPENING PHARMA France, PHARMAKI GENERICS, PHARMATHEN, RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES, RATIOPHARM, SANDOZ, SANOFI AVENTIS, SANOVEL HOLDING, SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE, TEVA, TORRENT PHARMA, UCB PHARMA, ZYDUS

#### Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* au lévétiracetam est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

##### 1) Risque malformatif

###### o Fréquence globale

Les données actuelles de la littérature sur le risque de malformation en cas d'exposition *in utero* au lévétiracetam ne sont pas inquiétantes ; il n'y a, à ce jour, pas de signal particulier. Au total, plus de 1500 patientes ont été suivies (données de la littérature). D'après les principales études, de méthodologie correcte, le taux de malformation varie entre 0,7 et 2,6 %. En effet, le registre prospectif international (International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy EURAP) rapporte une fréquence de 2,6 % de malformations chez les enfants nés de mères exposées au lévétiracetam seul au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (15/583) *versus* 2,6 % de malformations chez les enfants nés de patientes non traitées par antiépileptique (données non publiées ; mise à jour de Tomson *et al.*, 2011). De la même manière, le registre prospectif Nord-Américain (North American antiepileptic drug Pregnancy Registry NAAED) rapporte une fréquence de malformations de 2,1 % chez les enfants exposés *in utero* au lévétiracetam seul (15/711), fréquence similaire à celle rapportée chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (2,1 %) (données non publiées ; mise à jour de Hernandez-Diaz *et al.*, 2012). Enfin dans le registre prospectif du Royaume-Uni et Irlande (UK epilepsy and Pregnancy registry UKEPR), 2 cas de malformations majeures ont été recensés parmi les 304 grossesses exposées au lévétiracetam en monothérapie au cours du 1<sup>er</sup> trimestre (soit 0,7 %) (Mawhinney *et al.*, 2013).

A noter que les données issues du registre UCB rapportent une fréquence de malformations de 9,4%. A partir de ces données, il est rapporté une augmentation statistiquement significative du risque de malformations majeures (RR = 2,8 ; 95% CI: 1,8-4,3) et d'anomalie du septum ventriculaire (RR = 3,0 ; 95% CI: 1,3-7,2) chez les femmes exposées au lévétiracetam en monothérapie et au cours du premier trimestre (n = 247), par rapport à la population du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). Néanmoins, les résultats de ce registre sont à considérer avec précautions car de nombreux biais sont présents. Par exemple, les données du MACDP sont plus anciennes que celles d'UCB, les femmes exposées aux antiépileptiques et leur enfant sont mieux suivis que la population générale (malformations mieux détectées), par ailleurs des facteurs de risque de malformations cardiaques n'ont pas été pris en compte (comme l'alcool, la prise d'antidépresseurs IRS...). Enfin, le registre Nord-Américain a revu les données de ce registre UCB pour trouver une explication au taux élevé de malformations identifié dans le registre UCB par rapport aux autres registres. D'après les auteurs du registre Nord-Américain, il y a essentiellement une différence sur la définition des malformations : 19 cas de malformation sur 46 n'auraient pas été inclus dans le registre Nord-Américain. Il s'agit de cas de malformations héréditaires, de malformations mineures, de cas non considérés comme malformation (ex: nystagmus, torticolis) et d'absence d'exposition au moment de l'organogénèse (ou de formation de l'organe cible). Par ailleurs, plusieurs cas sont douteux (manque d'informations). Sur les 6 cas d'anomalie du septum ventriculaire, 3 seraient exclus par les auteurs du registre Nord-Américain.

**Ainsi, en l'état actuel des connaissances, les données issues des principales études, de méthodologie correcte, ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle de risque global de malformations par rapport à la fréquence observée en population générale (qui est de 2-3 %), et cela sur la base d'un nombre important de grossesses exposées en monothérapie au 1<sup>o</sup> trimestre de grossesse (> 1000).**

##### 2) Risque neuro-développemental

Dans la littérature, sont retrouvés trois articles (et un résumé de congrès) s'étant intéressés au développement psychomoteur d'enfants exposés *in utero* au lévétiracetam.

Shallcross *et al.*, 2011 ont utilisé le GMDS (Griffiths Mental Development Scale) et des scores mesurant la locomotion, l'audition, le langage, la coordination des mains, des yeux, le comportement social. L'âge moyen des enfants était de 14 mois (de 3 à 24 mois). L'étude a été réalisée entre 2003 et 2010 au Royaume-Uni. Un total de 51

enfants exposés *in utero* au lévétiracetam a été comparé à 44 enfants exposés à l'acide valproïque et 97 témoins. Les enfants du groupe « lévétiracetam » ont obtenu des scores supérieurs aux enfants du groupe « valproate » ( $p < 0,001$ ) et équivalents à ceux des témoins ( $p = 0,62$ ).

La même équipe a publié en 2014 le suivi de ces enfants à 3-4 ans. Les auteurs ont comparé 40 enfants exposés au lévétiracetam à 32 exposés au valproate et 125 témoins (Shallcross *et al.*, 2014). Les auteurs ont utilisé le GMDs et Reynell Language Scales pour évaluer le neuro-développement des enfants. Les enfants exposés au lévétiracetam ont obtenu des scores significativement supérieurs à ceux des enfants « valproate » et similaires aux témoins.

Une étude américaine (Arkilo *et al.*, 2015) s'est intéressée au développement psychomoteur d'enfants âgés de 2 ans exposés *in utero* aux antiépileptiques (en monothérapie). Les données ont été recueillies par questionnaire auprès des mères et le développement évalué par une visite médicale réalisée par un spécialiste à l'âge de 2 ans. Neuf enfants exposés au lévétiracetam *in utero* ont été suivis. Aucun n'a présenté de retard psychomoteur.

Un résumé de congrès (Marcon *et al.*, 2015) provient du Centre régional de Pharmacovigilance de Limoges qui a réalisé une étude auprès de 145 enfants (âge 14-120 mois) exposés *in utero* aux antiépileptiques. Les auteurs ont évalué i) le risque de retard de développement psychomoteur chez les enfants de moins de 6 ans à l'aide d'un questionnaire standard (Child Development Inventory) et ii) la présence de difficultés de développement, chez tous les enfants, estimée sur la base de déclarations. Dix-sept enfants avaient été exposés *in utero* au lévétiracetam. Les auteurs concluent que le lévétiracetam est un facteur de risque de troubles du développement psychomoteur. Aucune précision sur les données n'est disponible (étude non publiée à ce jour) *via* le résumé. Néanmoins, après sollicitation des auteurs, il ressort que la recherche de difficultés de développement est déclarative (aucun questionnaire administré), qu'aucune évaluation clinique n'a été réalisée chez les enfants exposés et, par ailleurs, que le nombre de sujets exposés est extrêmement faible. Ainsi ces résultats ne peuvent être considérés comme complètement validés, ce qui ne permet pas leur utilisation.

**Conclusion** : Les 3 articles publiés suggèrent que l'exposition *in utero* au lévétiracetam n'augmente pas de façon importante le risque de troubles neuro-développementaux des enfants. Néanmoins, les données restent insuffisantes pour conclure. En effet, les effectifs dans ces études sont très faibles pour un risque étudié de faible fréquence.

#### Avis du groupe de travail (GT)

**Types de malformations** : il apparaît intéressant d'évaluer si un ou des types particuliers de malformations ressortent des études disponibles décrivant les malformations observées après exposition *in utero* au lévétiracetam seul.

**Utilisation** : dans le traitement de l'épilepsie, et selon les 3 experts épiléptologues présents, le lévétiracetam est efficace mais peut s'avérer moins efficace que d'autres substances, que ce soit dans l'épilepsie partielle ou généralisée.

<b>Questions posées</b>	<p>Le libellé actuel de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque malformatif : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Niveau de données disponibles</li> <li>o Niveau de risque global</li> <li>o Types de malformations sur-représentées</li> </ul> </li> <li>- Risque neuro-développemental</li> <li>- Relation dose-effet</li> <li>- Conduite à tenir</li> </ul>
-------------------------	--

#### Avis relatif aux questions posées

<b>Avis majoritaires</b>	<p>Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (<math>n = 7</math>) sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les conclusions relatives au risque malformatif et l'adéquation du RCP en termes de description factuelle des données relatives au risque malformatif, à condition de supprimer la notion « <i>bien qu'un risque tératogène ne puisse être complètement exclu</i> » et les données chez l'animal (de la rubrique 4.6), au vu du nombre de données disponibles (<math>&gt; 1000</math>) et en cohérence avec les recommandations issues du Guideline européen</li> <li>- l'introduction d'une mention concernant les données disponibles relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « <i>En l'état actuel des connaissances, les données relatives au risque neuro-développemental sont insuffisantes pour pouvoir conclure</i> »</li> <li>- la modification du RCP en termes de conduite à tenir, afin de préconiser que si un traitement par lévétiracetam est nécessaire, il convient d'utiliser la dose minimale efficace.</li> </ul> <p>A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.</p>
<b>Avis minoritaires</b>	

### 3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

#### 3.6 Lamotrigine

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS, GLAXOSMITHKLINE, MYLAN SAS, PHARMA LAB, RATIOPHARM, SANDOZ, TEVA SANTE

#### Présentation de la problématique

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental, suite à une exposition *in utero* à la lamotrigine est réalisée en séance. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas repris et ni présenté ici.

##### 1) Risque malformatif

###### o Fréquence globale

Ainsi, selon ces études, la fréquence globale de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie varie entre 2,0 % et 3,65 %. Cette variabilité pouvant être liée aux différences méthodologiques entre les études, aux doses administrées, etc. Il convient de noter que la fréquence la plus élevée (3,65 %) est rapportée dans l'étude ayant le plus faible effectif (n = 356) (Vajda *et al.*, 2016). Dans les 4 registres ayant colligé le plus grand nombre de grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie (> 1000 grossesses dans chaque registre), la fréquence globale de malformation est comprise entre 2 et 3 %, ce qui est du même ordre de grandeur que la fréquence globale des malformations observée dans la population générale, à savoir 2-3 %. De surcroît, aucune des 4 études établissant une comparaison entre les enfants nés de mères exposées à la lamotrigine en monothérapie et ceux nés de mères non épileptiques non traitées, ne fait état d'une différence statistiquement significative de risque (Meador *et al.*, 2008 ; Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 ; Kallen *et al.*, 2013 et Veiby *et al.*, 2014). Les données issues du registre australien et du registre du Royaume Uni conduisent à une conclusion similaire, par comparaison à un groupe de mères épileptiques non traitées (Vajda *et al.*, 2016 et Campbell *et al.*, 2014). Enfin, parmi les registres comparant les fréquences de malformations des différents antiépileptiques, la fréquence globale de malformations après exposition *in utero* à la lamotrigine est statistiquement inférieure à celle obtenue avec le valproate, le phénobarbital, le topiramate et/ou la carbamazépine, suivant les registres (Tomson *et al.*, 2011 ; Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 ; Campbell *et al.*, 2014).

**Ainsi, en l'état actuel des connaissances, le suivi d'un nombre très important de femmes enceintes exposées à la lamotrigine en monothérapie au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (> 5000 issues de grossesses) n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque global de malformations majeures.**

###### o Types de malformations

A ce jour, l'éventualité d'un risque accru de fentes orales n'a été évoquée que dans une seule étude, et l'absence de confirmation dans plusieurs autres études, incluant une étude cas-témoin, ne permet pas de retenir ce risque pour la lamotrigine. En outre, à ce jour, il n'a pas été mis en évidence de preuve indépendante forte d'un risque d'autres types de malformations avec la lamotrigine en monothérapie. Néanmoins, la surveillance doit être poursuivie, en incluant notamment les risques de pied-bot et de sténoses des voies aériennes, qui ont été évoqués dans une étude, mais n'ont pas, à ce stade été confirmés par d'autres études.

###### o Relation dose-effet

Un risque accru de malformation pour les plus fortes doses est évoqué dans une étude Tomson *et al.*, 2011 (à partir de 300 mg/j), mais n'est pas retrouvé dans 3 autres études de même ampleur, dont celle d'Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 considérant le même seuil de dose. Néanmoins, des données complémentaires sont nécessaires pour permettre une conclusion définitive.

##### 2) Risque neuro-développemental

###### o Score de QD/QI

###### Enfants d'âge pré-scolaire

Les études disponibles concernant le QD (chez les enfants d'âge préscolaire) montrent l'absence d'association entre l'exposition prénatale à la lamotrigine et le score de QD, en comparaison :

- aux enfants nés de femmes non épileptiques (Bromley *et al.*, 2010), différence égale à -1,00 [-5,75 ; 3,75] (Bromley *et al.*, 2014)

- aux enfants nés de femmes épileptiques non traitées (Bromley *et al.*, 2010), avec une différence égale à -5,00 [-10,70 ; 0,70] (Bromley *et al.*, 2014)

- aux enfants exposés *in utero* à la carbamazépine seule (Meador *et al.*, 2009), différence égale à -3,00 [-9,29 ; 3,29] (Bromley *et al.*, 2014)

- aux enfants exposés *in utero* à la phénytoïne seule (Meador *et al.*, 2009), différence égale à -7,00 [-14,48 ; 0,48] (Bromley *et al.*, 2014).

Par ailleurs, Meador *et al.*, 2009 observent des QD statistiquement supérieurs chez les enfants exposés *in utero* à la

lamotrigine seule par rapport aux enfants exposés *in utero* au valproate seul (VPA *versus* LTG : -12,00 [-20,31 ; -3,69]) (Bromley *et al.*, 2014).

#### Enfants d'âge scolaire

De la même manière, les études concernant le QI (enfants d'âge scolaires) ne montrent pas de différence statistiquement significative de QI entre les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine seule et :

- les enfants nés de mères non épileptiques (Baker *et al.*, 2015),
- les enfants nés de mères épileptiques non traitées (Baker *et al.*, 2015),
- les enfants nés de mères non épileptiques non exposées (Rihtman *et al.*, 2013).
- les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ou à la phénytoïne (Meador *et al.*, 2013 et Baker *et al.*, 2015).

De surcroît, en compilant les études de Meador *et al.*, 2013 et Bromley *et al.*, 2010 (dont les résultats les plus récents ont été publiés par Baker *et al.*, 2015), l'exposition prénatale à la lamotrigine (n = 84) est associée à des scores de QI d'environ 10 points supérieurs à ceux observés chez les enfants exposés *in utero* au valproate (VPA *versus* LTG : -10,80 [-14,42 ; -7,17]) (Bromley *et al.*, 2014). Cette différence n'étant pas retrouvée en comparant la lamotrigine à la carbamazépine ou à la phénytoïne (Meador *et al.*, 2013 et Baker *et al.*, 2015).

**Conclusion** : les études disponibles ne montrent pas de différence statistiquement significative de QD et de QI chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques, de mères épileptiques non traitées ou de mères traitées par carbamazépine ou phénytoïne. En outre, des QD et des QI statistiquement supérieurs ont été rapportés chez les enfants nés de mères traitées par lamotrigine par comparaison aux enfants nés de mères traitées par valproate (Bromley *et al.*, 2010 ; Meador *et al.*, 2009 ; Meador *et al.*, 2012 ; Meador *et al.*, 2013 ; Bromley *et al.*, 2014 ; Baker *et al.*, 2015). Néanmoins, il convient de noter que le nombre d'enfants suivis est limité, puisque les données, qui reposent sur 3 registres (Liverpool and Manchester, NEAD, australien) et 1 étude prospective (étude israélienne), concernent seulement une centaine d'enfants (avec des patients communs dans les études de Bromley *et al.*, 2010 et Meador *et al.*, 2009 ; 2013).

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, le suivi d'un nombre limité d'enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie (~100) n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de diminution du QD ou de QI. Néanmoins, les données sont trop limitées pour permettre une conclusion définitive et des études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires.

#### ○ **Retards de développement (scores QD ou QI < valeurs considérées) et troubles des apprentissages**

##### Enfants d'âge pré-scolaire

Les études sur la fréquence de retard de développement (QD ou QI < valeurs considérées) chez les enfants d'âge pré-scolaire exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie montrent :

- l'absence de différence par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (15 % *versus* 8 % d'après Bromley *et al.*, 2010 ; et 3 % *versus* 5 % d'après Cummings *et al.*, 2011, soit un ORa = 1,1 (0,1 – 13,7), en ajustant sur les paramètres influant sur le QI de l'enfant (sauf le QI maternel pour Cummings *et al.*, 2011)).
- un risque de retard plus faible (QD/QI<85) ou identique (<70) par rapport aux enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (Meador *et al.*, 2009 et Cummings *et al.*, 2011)
- un risque de retard plus faible (QD/QI<85) ou identique (<70) par rapport aux enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (Meador *et al.*, 2009 et Cummings *et al.*, 2011)
- un risque de retard plus faible (QD/QI<85) ou identique (<70) par rapport aux enfants exposés *in utero* au valproate (Meador *et al.*, 2009, Cummings *et al.*, 2011 et Bromley *et al.*, 2010)).

##### Enfants d'âge scolaire

Les études sur la fréquence de retard de développement (QI < valeurs considérées) chez les enfants d'âge pré-scolaire exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie montrent :

- aucune différence significative de la fréquence de survenue de retards (QI ≤ 84) et de recours au soutien scolaire, par comparaison aux enfants de femmes non épileptiques et après ajustement sur les facteurs de confusion pertinents (Baker *et al.*, 2015).
- un risque de retard plus faible (QI<85) ou identique (<70) par rapport à ceux exposés à la carbamazépine (Meador 2013) avec un RR = 2,28 (0,63 – 8,22) pour le QI < 85 (Bromley *et al.*, 2014),
- un risque de retard plus faible (QI<85) ou identique (<70) par rapport à ceux exposés à la phénytoïne (Meador *et al.*, 2013),
- un risque de retard plus faible (QI<85) ou identique (<70) par rapport à ceux exposés au valproate (Meador *et al.*, 2013), avec un RR = 4,87 (1,50 – 15,78) pour le QI < 85 (Bromley *et al.*, 2014).
- l'absence de retard du langage parmi les 9 enfants prénatalement exposés à la lamotrigine Nadebaum *et al.*, 2011a,b .

Il convient de noter que ces résultats sont basés sur un nombre limité de grossesses exposées et colligées prospectivement (respectivement de 30 ; 9 et 74) et que ces études tiennent compte des paramètres maternels pertinents (notamment niveau d'éducation maternel et QI maternel) (Baker *et al.*, 2015 ; Nadebaum *et al.*, 2011a,b et Meador *et al.*, 2013).

**Conclusion** : Ainsi, en l'état actuel des connaissances, le suivi d'un nombre limité d'enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie (~100) n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de retard de développement. En effet, les études les plus robustes en termes de nombre de grossesses exposées, de prises en compte de paramètres pertinents et de diagnostic clinique n'ont pas mis en évidence de retard de développement des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine, évalués jusqu'à l'âge de 6 ans, ni de besoin accru de soutien scolaire (Cummings *et al.*, 2011 ; Meador *et al.*, 2013 ; Bromley *et al.*, 2010 ; Nadebaum *et al.*, 2011a,b ; Baker *et al.*, 2015). Néanmoins, les

données sont trop limitées pour permettre une conclusion définitive et des études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires.

○ **Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité**

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à un risque significatif de trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez les enfants nés de mères exposées à la lamotrigine. En effet, les données sont limitées en termes d'effectifs (une centaine de grossesses) et de méthodologie (questionnaires composites ; fréquence d'enfants à risque de présenter un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité comparée à la fréquence d'enfants présentant un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; effectifs faibles ; sans diagnostic clinique (utilisation d'échelles comportementales) ; concernent des enfants d'âge précoce (1,5 ; 3 et 6 ans) par rapport à l'âge de manifestation des symptômes et n'étudient pas forcément l'ensemble des sous types). Ainsi, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de conclure de manière définitive quant à ce risque.

○ **Troubles du spectre autistique**

L'étude la plus robuste méthodologiquement, en termes de nombre d'enfants, de prise en compte des paramètres de confusion pertinents et de diagnostic clinique, bien que rétrospective, ne rapporte pas de différence statistiquement significative de risque de TED et d'autisme infantile chez les 647 enfants nés de mères traitées par lamotrigine, avec des risques instantanés respectivement égaux à 1,7 (0,8 - 3,5) et 1,7 (0,5 - 5,2) (Christensen *et al.*, 2013). *A contrario*, deux études de moindre ampleur et moindre qualité méthodologique, mettent en évidence une augmentation statistiquement significative des traits autistiques « autistiques traits » sur 44 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine à l'âge de 36 mois (Veiby *et al.*, 2013) et une augmentation non statistiquement significative de TSA, TDAH ou dyspraxie (considérés ensemble en tant que troubles du développement ; ORa = 4,06 (0,55 – 22,2)) chez 30 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (n respectivement égaux à 44 et 30) (Bromley *et al.*, 2013). Ainsi, en l'état actuel des connaissances, les données sont trop limitées pour permettre une conclusion définitive et des études épidémiologiques supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer ou infirmer les résultats obtenus.

○ **Domaines spécifiques**

En ce qui concerne les fonctions motrices, mnésiques, exécutives, adaptatives, les aptitudes sociales, le langage, les données sont limitées et les études parfois peu robustes, sur des effectifs faibles, mais ne permettent pas de conclure, en l'état actuel des connaissances, à un risque significatif d'altération de ces domaines chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine. En conclusion, les données disponibles actuellement sont trop limitées pour permettre une conclusion définitive et des études épidémiologiques supplémentaires seraient nécessaires.

**Avis du groupe de travail (GT)**

**Note post GT : Utilisation** : dans le traitement de l'épilepsie, et selon les 3 experts épileptologues présents, la lamotrigine est efficace mais peut s'avérer moins efficace que d'autres substances, que ce soit dans l'épilepsie partielle ou généralisée.

<b>Questions posées</b>	Le libellé actuel de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP est-il adapté en termes de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Risque malformatif :<ul style="list-style-type: none"><li>○ Niveau de données disponibles</li><li>○ Niveau de risque global</li><li>○ Types de malformations sur-représentées</li></ul></li><li>- Risque neuro-développemental</li><li>- Relation dose-effet</li><li>- Conduite à tenir</li></ul>
-------------------------	--

**Avis relatif aux questions posées**

<b>Avis majoritaires</b>	Le groupe émet un avis favorable à l'unanimité des votants (n = 7) sur : <ul style="list-style-type: none"><li>- les conclusions relatives au risque malformatif et l'adéquation du RCP en termes de description factuelle des données relatives au risque malformatif, à condition de supprimer les données relatives aux études animales puisque les données cliniques sont importantes (&gt; 1000), ce qui est préconisé par les recommandations issues du Guideline européen</li><li>- l'introduction d'une mention concernant les données disponibles relatives aux troubles neuro-développementaux, de type « <i>Les données relatives au risque neuro-développemental ne suggèrent pas de signal, en particulier en termes de quotient intellectuel, chez les enfants exposés in utero à la lamotrigine évalués jusqu'à l'âge de 6 ans, mais sont trop limitées pour permettre une conclusion définitive et des études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires.</i> »</li><li>- l'ajout dans la conduite à tenir du RCP qu'il est recommandé d'utiliser « la dose thérapeutique efficace la plus faible », plutôt que « la dose thérapeutique la plus faible »</li></ul> A noter que les modifications proposées pour le RCP sont à répercuter dans la notice afin de la mettre en cohérence avec celui-ci.
<b>Avis minoritaires</b>	

## BIBLIOGRAPHIE

- Arkilo D, Hanna J, Dickens D, Justesen L, Brunn J, Garland S, *et al.* 2015. Pregnancy and neurodevelopmental outcomes with in-utero antiepileptic agent exposure. A pilot study. *Eur J Paediatr Neurol.*, 19:37–40.
- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. 2005. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*, 64(11):1874-1878.
- Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, *et al.* 2015. IQ at 6 years after *in utero* exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*, 84(4):382-390.
- Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, *et al.* 2010. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*, 51(10):2058-2065.
- Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, *et al.* 2013. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(6):637-643.
- Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, *et al.* 2014. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD010236.
- Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ *et al.* 2014. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(9):1029-1034.
- Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M. 2013. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 309(16):1696-1703.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW. 2011. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*, 22(2):240-246.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, *et al.* 2013. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*, 29(2):308-315.
- Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. 2011. Neurodevelopment of children exposed *in utero* to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.*, 96(7):643-647.
- Dean JC, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. 2002. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet.*, 39(4):251-259.
- Eriksson K., Viinikainen K., Mönkkönen A., Äikiä M., Nieminen P., Heinonen S., Kälviäinen R. 2005. Children exposed to valproate *in utero* – population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res*, 65(3):189-200.
- Forsberg L, Wide K, Källén B. 2011. School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs *in utero*—a population-based study. *Epilepsia*, 52(2):364-369.
- Gaily E., Kantola-Sorsa E., Hiilesmaa V., Isoaho M., Matila R., Kotila M., *et al.* 2004. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*, 62(1):28-32.
- Gopinath N, Muneer AK, Unnikrishnan S, Varma RP, Thomas SV. 2015. Children (10-12 years age) of women with epilepsy have lower intelligence, attention and memory: Observations from a prospective cohort case control study. *Epilepsy Res.*, 117:58-62.
- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. 2012. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*, 78(21):1692-1699.
- Holmes LB, Craig J, Tomson T, Lander C, Meador KJ. 2005. International pregnancy registries for antiepileptic drug use. *Advanced studies in medicine*, 5(6C):S585-S588.
- Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Morrison PJ, Morrow J, Craig J; UK Epilepsy and Pregnancy Register. 2008. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*, 71(4):272-276.

- Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. 2003. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology*, 60:575-579.
- Källén B, Borg N, Reis M. 2013. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 6(10):1221-1286.
- Koch S, Titze K, Zimmermann RB, Schröder M, Lehmkuhl U, Rauh H. 1999. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia*, 40: 1237–1243.
- Marcon C, Géniaux H, Coubret A, Godet B, Massardier J, Laroche ML. 2015. Child psychomotor development after *in utero* exposure to an antiepileptic drug monotherapy. *Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique*, 29 (Suppl. 1), 1–19.
- Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. (2002). Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure*, 11:512-518.
- Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. 2008. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.*, 81(1):1-13.
- Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Clayton-Smith J., Coombs-Cantrell D.T., Cohen M., *et al.* for the NEAD Study Group. 2009. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *The New England Journal of Medicine*, 360(16):1597-1605.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, *et al.* 2012. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology*, 78(16):1207-1214.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, *et al.* 2013. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology*, 12(3):244-252.
- Nadebaum C., Anderson V., Vajda F., Reutens D., Barton S., Wood A. (2011). The Australian Brain and Cognition and Antiepileptic Drugs Study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc* 17: 133–142.
- Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Barton S, Wood AG. (2011). Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*, 76(8):719-726.
- Ornoy A, Cohen E. 1996. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child.*, 75:517–520.
- Rasalam A.D., Hailey H., Williams L.H.G., Moore S.J., Turnpenny P.D., Lloyd D.J., *et al.* 2005. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol*, 47: 551–555. Reinisch J.M., Sanders S.A., Mortensen E.L., Rubin D.B. (1995). *In utero* exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA*, 274: 1518–1525.
- Rihtman T, Parush S, Ornoy A. 2012. Preliminary findings of the developmental effects of *in utero* exposure to topiramate. *Reprod Toxicol.*, 34(3):308-311.
- Rihtman T, Parush S, Ornoy A. 2013. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol.*, 41:115-125.
- Scolnik D., Nulman I., Rovet J., Gladstone D., Czuchta D., Gardner H.A., *et al.* 1994. Neurodevelopment of children exposed *in utero* to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 271: 767–770.
- Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA. 2011. Child development following *in utero* exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*, 76: 383-389.
- Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, García-Fiñana M, Irwin B, Morrow J, *et al.* 2014. *In utero* exposure to levetiracetam vs valproate: Development and language at 3 years of age. *Neurology*, 82:213-221.
- Shapiro S., Hartz S.C., Siskind V., Mitchell A.A., Slone D., Rosenberg L., *et al.* 1976. Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet*, 1: 272–275.
- Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. 2007. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*, 48(12):2234-2240.

- Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair MK, George B, Sarma PS. 2008. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Epilepsy Behav.*, 13(1):229-236.
- Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Francis E, Namboodiri N, Sivasankaran S, Tharakan JA, Sarma PS. 2008. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatr Cardiol.*, 29(3):604-608.
- Titze K, Koch S, Helge H, Lehmkuhl U, Rauh H, Steinhausen HC. 2008. Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. *Dev Med Child Neurol.*, 50(2):117-122.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F, EURAP study group. 2011. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.*, 10: 609-617.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. 2014. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. *Acta Neurol Scand.*, 130(4):234-238.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. 2016. Is carbamazepine a human teratogen? *J Clin Neurosci.*, 23:34-37.
- Van der Pol MC, Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BC. 1991. Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the children's central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol.*, 164(1 Pt 1):121-128.
- Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. 2014. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.*, 261(3):579-588.
- Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Study Group. (2005). Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication *in utero*. *Neurology*, 64(6):949-954.
- Wide K, Winbladh B, Tomson T, Sars-Zimmer K, Berggren E. 2000. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs *in utero*: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol.*, 42(2):87-92.
- Wide K, Winbladh B, Kallen B. 2004. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr.*, 93:174-176.