



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2024

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 5 mars 2024 à POITIERS
par **Monsieur AL SAMMAK Fady**

L'utilisation du topiramate chez la patiente en âge de procréer et les risques pendant la grossesse : enquête auprès des pharmaciens d'officine en Nouvelle-Aquitaine

Composition du jury

Président : Pr. PAIN Stéphanie, Professeur des Universités, Toxicologie

Membre : Dr. DUJARDIN Jessica, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse :

Dr. CHAUZY Alexia, Maître de Conférences des Universités, Pharmacologie fondamentale et thérapeutique

Co-directeur de thèse :

Dr. ALLOUCHERY Marion, Praticien Hospitalo-Universitaire, Pharmacologie clinique et Vigilances



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Johann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Gylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAEKER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

Remerciements

A Madame Stéphanie Pain, pour l'honneur que vous me faites en présidant ce jury. Je suis ravi de vous avoir eu en tant qu'enseignante, merci pour votre bienveillance et pour la qualité de vos enseignements qui étaient agréables à suivre.

A Madame Alexia Chauzy et Madame Marion Allouchery, pour avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour le temps que vous m'avez accordé et pour vos conseils m'ayant permis d'accomplir ce travail.

A Mademoiselle Jessica Dujardin, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je veux te remercier pour ta patience et ton aide depuis la PH2. Tes précieux conseils m'ont permis d'être encore meilleur. Merci pour tous les bons moments, les soirées (surtout Skyjo/chips étoiles) et les révisions qu'on a passé ensemble. Je suis fier de t'avoir eu comme marraine, tu as été excellente. Tu es la plus pro des pharmaciens que je connaisse, j'espère suivre ton exemple.

A mes chers parents, Reem et Jabir, je ne saurais vous remercier assez pour vos sacrifices et votre éducation. Vous m'avez permis d'accomplir ce rêve, sans vous je n'aurais jamais pu arriver jusque-là. Un grand merci pour votre confiance, votre amour et votre soutien inconditionnel depuis ma naissance. Vous êtes les meilleurs parents, je vous serai reconnaissant toute ma vie. J'espère vous rendre fiers. J'espère aussi continuer à manger tes magnifiques plats maman et j'espère compter encore sur ton talent de bricoleur papa.

A mes sœurs Tarah et Nathalya, pour votre patience durant mes études.

Merci Tarah pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble depuis notre enfance. J'attends avec impatience ton tour, tu seras la meilleure des kinésithérapeutes (je profiterai de quelques séances gratuites en cas de besoin). Merci à toi Nathalya, la petite de la famille, je m'en rappelle il y a quelques années je te donnais le biberon et on jouait à cache-cache. Vous méritez le meilleur dans tout. J'ai hâte de vous voir réussir.

A mes grands-parents, à toi mamie pour avoir toujours cru en moi, d'avoir toujours pensé à moi et de m'avoir soutenu. Merci pour tes prières, ton amour sans faille et tout ce que tu m'as transmis depuis ma naissance. Merci de m'avoir fait aimer les jeux de cartes.

Une pensée à mes grands-parents qui me regardent là-haut. Merci pour l'amour inconditionnel que vous m'avez donné pendant mon enfance. Merci pour tous les sacrifices. J'espère vous rendre fiers. Je ne vous oublierai jamais.

A mes tantes Jian, Ciba, Rand et Mayada, pour avoir toujours cru en moi. Merci pour votre soutien, votre patience et votre présence depuis ma naissance. Merci pour vos encouragements sans faille durant mes études. Merci de m'avoir régalé avec les cadeaux depuis que je suis petit.

A mes cousins et mes oncles, pour vos encouragements et votre bienveillance.

A Théo, mon meilleur ami, pour ta patience, ta confiance, ton écoute et ton implication au cours de mes études. Merci pour le soutien indéfectible que tu m'as apporté. Tu as su être là aux bons moments, merci de m'avoir toujours supporté et compris, ça aurait été extrêmement compliqué sans toi. Merci pour tous les voyages, les soirées, les sorties, les tours en voiture qu'on a passé ensemble et les longues discussions qu'on a eu. Ces souvenirs resteront gravés à jamais. Merci de m'avoir fait découvrir MGK, un point fort de notre amitié et pour ses concerts inoubliables. Merci pour ce que tu es vraiment, un frère en or. Je te souhaite la réussite dans ce que tu fais.

A Gabriel, mon frère d'arme et acolyte, avec qui je ris le plus, pour m'avoir accompagné jusqu'au bout. On a travaillé main dans la main depuis le lycée. On a eu le même parcours, on a surmonté les difficultés et on sera diplômés ensemble. Merci pour tous ces moments, nos rires (notamment les surnoms qu'on invente), nos sorties et nos révisions. On a vécu énormément de choses en 7 ans. Ça n'aurait pas été la même sans toi, restes toujours le même, l'ami drôle et fidèle que je connaisse, j'espère que nos aventures continueront encore après les études.

A Andréa, pour notre belle amitié et tous les bons moments qu'on a vécu. Je suis heureux d'avoir fait ta connaissance pendant ces études. J'attends ton tour avec impatience. J'espère continuer à écouter tes vocaux qui durent plus d'une minute et bénéficier de tes bonnes tartes aux fraises mais aussi tes lasagnes. Je te souhaite de la réussite pour la suite.

To Luna, for all the moments and laughs we had together. Thank you for these beautiful years of friendship, from elementary school to today. My childhood wouldn't have been the same without you.

A tous mes amis, Marine, Bryan, Tam, Emma, Elodie, Julien, Sixtine, Camille, Karam, Aleksandra. Je suis heureux de vous avoir connu, merci pour tous nos moments partagés. A toi Adam (Didier) pour ta bonne humeur à chaque sortie qu'on fait.

A Monsieur Louis Julienne, Docteur en pharmacie, qui m'a fait découvrir ce formidable métier au collège. Merci de m'avoir transmis votre passion pour la pharmacie d'officine.

A Béatrice, Docteur en pharmacie, pour ta bienveillance et ton professionnalisme.

A toute l'équipe de la pharmacie de Provence, Anne-Laure pour avoir accepté d'être mon maître de stage, pour vos précieux conseils, votre temps et votre professionnalisme. Guillaume, pour tes bons conseils, ton professionnalisme, ton aide et tes cours à la Fac. Laurence, pour ton professionnalisme, ta gentillesse et ta bonne humeur. A vous, Émilie, Bénédicte, Angélique et Françoise pour votre bienveillance et votre aide tout le long de mon stage. Je suis très heureux de faire mon dernier stage avec vous.

A toute l'équipe de la pharmacie Ferrand, Gilles, Sylvie, Mathilde, Thibault, Christine, Alexia et Valérie, pour m'avoir accueilli et formé pendant la saison estivale. Merci pour votre bienveillance et votre bonne humeur.

A tous les parents de mes amis, Valérie, Patrick (Dujette et Duj, notamment pour les barbecues l'été), Valérie (notamment pour la lecture de cette thèse), Fabienne, Frédéric, Christelle et Fabio pour votre bienveillance et votre gentillesse.

Table des matières

Remerciements	3
Liste abrégations	8
Liste des figures	9
Liste des tableaux	9
Introduction	10
I. Mécanisme d'action du topiramate	10
II. Indications du topiramate en pratique clinique	10
A. Épilepsie	10
B. Traitement de fond de la migraine.....	11
III. Utilisation hors AMM	12
IV. Posologies.....	12
V. Risques liés à l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse.....	14
VI. Effets du topiramate sur les enfants exposés <i>in utero</i>	18
A. Risque malformatif.....	18
1. Risque de fente orales	19
2. Risque d'hypospadias.....	20
3. Autres types de malformations.....	21
B. Risque fœtotoxique.....	21
C. Troubles neurodéveloppementaux.....	22
VII. Exposition des femmes en âge de procréer au topiramate	25
A. Données épidémiologiques	25
B. Contraception chez les femmes traitées par topiramate	26
VIII. Changement des modalités de prescription et de délivrance chez la patiente en âge de procréer.....	29
Enquête auprès des pharmaciens d'officine	32
I. Objectif	32
II. Matériels et méthodes	32
A. Type d'enquête	32
B. Diffusion du questionnaire	32
C. Plan du questionnaire	32
D. Saisie et analyse des données	33
III. Résultats	34
A. Données sociodémographiques	34
B. Généralités sur le topiramate et ses risques	36
1. Indications du topiramate ayant une AMM en France.....	36

2.	Les risques du topiramate chez les enfants exposés in utero	36
3.	Moyen de contraception privilégié en cas de prise de topiramate par une patiente en âge de procréer.....	38
C.	Modifications des conditions de prescription et de délivrance	39
1.	Praticiens autorisés à effectuer la prescription initiale annuelle du topiramate ...	39
2.	Praticiens autorisés à effectuer le renouvellement du topiramate dans l'intervalle d'un an	39
3.	Documents obligatoires à présenter lors de la délivrance du topiramate en pharmacie	40
D.	La pratique personnelle	41
1.	Délivrance du topiramate	41
2.	Connaissance et information sur les nouvelles modalités de prescription et de délivrance du topiramate	41
3.	« Cas comptoir » issus de la pratique	42
Discussion	47
A.	Données sociodémographiques	47
B.	Connaissances sur le topiramate et ses risques.....	47
C.	Connaissances sur les modifications des conditions de prescription et de délivrance du topiramate.....	49
D.	Pratique personnelle	50
Conclusion	55
Liste des annexes	56
Bibliographie	66
Résumé	72

Liste abrégations

AE	Antiépileptique
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AUC	Aire sous la courbe
COC	Contraceptifs oraux combinés
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNO	Compléments nutritionnels oraux
CRAT	Centre de Référence des Agents Tératogènes
CROP	Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens
DI	Déficiência intellectuelle
DIU	Dispositif intra-utérin
EE	Éthinylestradiol
EURAP	European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
FDA	Food and drug administration
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
HAS	Haute autorité de santé
HR	Hazard Ratio
IMC	Indice de masse corporel
NAAED	North American Antiepileptic drug
OMS	Organisation mondiale de la santé
PK	Pharmacocinétique
PPP	Pregnancy Prevention Programme
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
QI	Quotient intellectuel
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RR	Risque relatif
SGA	Small for Gestational Age
TSA	Trouble du spectre autistique
URPS	Union Régionale des Professionnels de Santé

Liste des figures

<i>Figure 1 : Structure du Topiramate.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 2 : Prévalence des différentes malformations à la naissance dans la population générale</i>	<i>15</i>
<i>Figure 3 : Les étapes sensibles du développement d'un enfant (ANSM).....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 4 : Évolution du nombre annuel de femmes en âge de procréer (15-49 ans) ayant eu, en France, au moins une délivrance par an de topiramate</i>	<i>25</i>
<i>Figure 5 : Exposition aux antiépileptiques pendant la grossesse entre 2010 et 2019 en France Extrait du rapport sur les pistes de recherche concernant les effets à court et long termes de l'exposition intra-utérine à la Dépakine et autres antiépileptiques – Septembre 2021</i>	<i>26</i>
<i>Figure 6 : Répartition des réponses en fonction des indications du topiramate (n=103)</i>	<i>36</i>
<i>Figure 7 : Répartition des réponses en fonction des risques du topiramate (n=103)</i>	<i>37</i>
<i>Figure 8 : Répartition des risques estimés par chaque pharmacien (n=103)</i>	<i>37</i>
<i>Figure 9 : Répartition des réponses en fonction du choix du moyen contraceptif privilégié avec la prise de topiramate (n=103).....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 10 : Répartition des réponses en fonction des praticiens autorisés à effectuer la prescription initiale annuelle du topiramate (n=103)</i>	<i>39</i>
<i>Figure 11 : Répartition des réponses en fonction des praticiens autorisés à effectuer le renouvellement du topiramate dans l'intervalle d'un an (n=103).....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 12 : Répartition des réponses en fonction des documents obligatoires à présenter lors de la délivrance du topiramate à la pharmacie (n=103).....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 13 : Répartition des réponses en fonction du mode d'acquisition de l'information sur les nouvelles modalités de prescription et de délivrance du topiramate (n=73).....</i>	<i>42</i>
<i>Figure 14 : Répartition des réponses en fonction de la démarche entreprise pour le cas n°1 (n=60).....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 15 : Répartition des réponses en fonction de la démarche entreprise pour le cas n°2 (n=62).....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 16 : Répartition des réponses en fonction de la démarche entreprise pour le cas n°3 (n=43).....</i>	<i>45</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Les différents dosages et posologies du topiramate en fonction de l'indication</i>	<i>13</i>
<i>Tableau 2 : Données de sécurité préclinique du topiramate.....</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 3 : Synthèse des résultats des 3 études décrites s'intéressant à l'effet fœtotoxique du topiramate</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 4 : Résultats de l'étude chez les enfants nés d'une mère épileptique</i>	<i>24</i>
<i>Tableau 5 : Méthodes contraceptives conseillées et déconseillées chez les femmes traitées par topiramate à une dose supérieure ou égale à 200mg par jour</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 6 : Données sociodémographiques des pharmaciens d'officine (n=103)</i>	<i>35</i>

Introduction

I. Mécanisme d'action du topiramate

Le topiramate ou 2,3:4,5-Bis-O-(1-méthyléthylidène)-beta-D-fructopyranose sulfamate (Figure 1), a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 1996.¹

Il s'agit d'un sulfamate dérivé du D-fructose, synthétisé en 1979 par le chimiste Bruce E. Maryanoff et le pharmacologue Joe Gardocki durant leurs travaux de recherches dans les laboratoires McNeil appartenant au groupe Johnson & Johnson.²

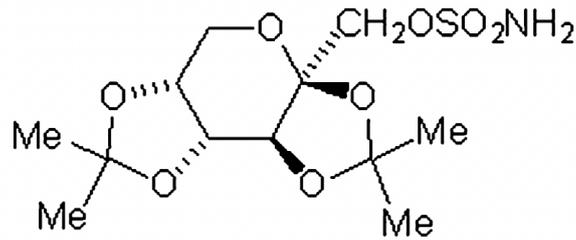


Figure 1: Structure du Topiramate

Le topiramate appartient à la classe des antiépileptiques de 2nde génération. En effet, depuis 1990, cette classe s'est enrichie avec l'apparition de nouveaux antiépileptiques. Cette classification est purement chronologique.³

Le mécanisme d'action du topiramate est complexe et n'est pas connu de manière précise. Son action thérapeutique se fait grâce à trois principales propriétés.⁴ La première est le blocage des canaux sodiques et calciques « voltage-dépendants », ce qui permet de limiter la propagation des potentiels d'action, d'inhiber les décharges neuronales répétitives, ainsi que de diminuer l'excitabilité neuronale dans tout le système nerveux central. La deuxième propriété est la potentialisation de l'activité du GABA sur son récepteur GABA-A, ce qui augmente le flux de chlore dans les neurones induisant une diminution de l'excitabilité neuronale. La troisième propriété se définit par un antagonisme des sous-types kaïnate/AMPA du récepteur au glutamate, bloquant ainsi les courants excitateurs générés par le glutamate.

II. Indications du topiramate en pratique clinique

A. Épilepsie

L'épilepsie est une maladie neurologique qui touche 500 000 personnes en France (1% de la population), se caractérisant par des crises variables liées à une activité électrique anormale des cellules nerveuses du cortex cérébral.⁵

On distingue 2 grandes catégories de crises d'épilepsie⁶ :

- Les crises généralisées liées à une hyperactivité électrique s'étendant de la zone d'origine à l'ensemble du cerveau. On distingue plusieurs types de crises généralisées : (i) les crises tonico-cloniques qui se traduisent par une perte de connaissance entraînant une chute, des convulsions, une hypersécrétion salivaire et bronchique, parfois une apnée, une cyanose et des vomissements; (ii) les absences se caractérisant par des crises sans convulsion touchant essentiellement les enfants et se manifestant par une perte de contact de la personne avec son entourage pendant quelques secondes ; (iii) les crises myocloniques se traduisant par des secousses musculaires de courte durée pouvant survenir en pleine conscience.
- Les crises partielles ou focales concernent une zone localisée du cerveau. Les symptômes varient en fonction de la zone touchée. On parle de crise partielle « simple » lorsque la personne reste consciente et se souvient de la crise (hallucinations, contractions musculaires, fourmillements des membres etc.) et de crise partielle « complexe » lorsqu'il existe une altération de la conscience se traduisant par un regard fixe ou des gestes répétitifs et automatiques.

Le topiramate est utilisé en monothérapie chez la personne de plus de 6 ans dans les épilepsies partielles (ou focales) et les crises généralisées tonico-cloniques, en 2^e intention. Il est également utilisé en association avec d'autres antiépileptiques (si insuffisamment efficaces) chez l'enfant à partir de 2 ans et chez l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire et dans les crises tonico-cloniques généralisées. Il peut être utilisé, en association avec d'autres antiépileptiques, dans les crises associées au syndrome Lennox-Gastaut, à partir de 2 ans.⁷

B. Traitement de fond de la migraine

La migraine est une céphalée primaire paroxystique chronique. Elle est caractérisée par des épisodes de maux de tête récurrents plus ou moins sévères et invalidants d'une durée de 4 à 72h environ, séparés par des intervalles libres. Sa prévalence en France est comprise entre 12% et 16% de la population avec une prédominance féminine.⁵

La migraine est provoquée par une hyperexcitabilité neuronale, liée à des facteurs génétiques complexes associés à des facteurs environnementaux. Il en existe 2 types :

- La migraine sans aura (environ 70 à 85% des épisodes migraineux), d'intensité modérée à sévère durant de 4 à 72h, pouvant être associée à des nausées et/ou des vomissements, ainsi qu'une photophobie et/ou une phonophobie.
- La migraine avec aura (environ 25% des épisodes migraineux) présentant un ou plusieurs symptômes neurologiques réversibles se développant progressivement

(troubles visuels, troubles sensitifs, troubles du langage etc.). Ce type de migraine n'excède pas 60 minutes.

Les traitements médicamenteux se divisent en deux parties :

- Les traitements de la crise : non spécifiques (antalgiques, AINS) et spécifiques (agonistes 5HT_{1B/D} ou triptans, dérivés de l'ergot de seigle)
- Les traitements de fond (bêtabloquants, antiépileptiques, antidépresseurs...) ⁵

Le topiramate est indiqué dans le traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte en 2^{ème} intention, en cas d'inefficacité ou de contre-indication des bêta-bloquants (prescrits en première intention).⁵

III. Utilisation hors AMM

Le topiramate est parfois prescrit hors AMM dans les troubles bipolaires, les douleurs neuropathiques ou encore pour la dépendance alcoolique.

Dans les troubles bipolaires : aucune étude n'a démontré l'efficacité du topiramate dans cette maladie, seule ou en association avec des traitements thymorégulateurs.⁸ L'ANSM a donc mis en garde contre l'utilisation du topiramate en dehors des conditions de l'AMM en adressant une lettre aux professionnels de santé, en octobre 2016, rappelant ses réelles indications et alertant sur ses effets indésirables graves notamment pendant la grossesse.⁹

Le topiramate est également utilisé hors AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques. L'intérêt du topiramate a été surtout évalué dans les neuropathies douloureuses du diabète, avec des résultats non concluants.^{10,11}

Quant au traitement de la dépendance alcoolique, indication hors AMM en France, plusieurs essais et une méta-analyse ont mis en évidence une efficacité du topiramate. Ses mécanismes d'action sont similaires à ceux de l'acamprosate, indiqué dans le maintien de l'abstinence, et pourraient être à l'origine de son efficacité dans l'alcoolodépendance. Cependant, il n'existe pas de données relatives au suivi à long terme des patients traités pour cette indication.¹²

L'utilisation du topiramate en France est parfois détournée, en particulier dans la perte de poids. L'ANSM a rappelé aux professionnels de santé et aux patients les risques de cette utilisation.¹³ Par ailleurs, la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis a approuvé en 2012, l'indication du topiramate dans la prise en charge de l'obésité (IMC = 30kg/m² minimum) ou le surpoids associé à une comorbidité (IMC = 27 kg/m²), en association avec la phentermine (Qsymia).¹⁴

IV. Posologies

Les posologies du topiramate varient en fonction de l'indication (Tableau 1).¹⁵

Tableau 1: Les différents dosages et posologies du topiramate en fonction de l'indication

<p>DCI : Topiramate ⁷ → Liste 1</p> <p>-Nom commercial : EPITOMAX[®]</p> <p>-Formes :</p> <p>→ 28 gélules pour des dosages de 15mg, 25mg et 50mg</p> <p>→ 28 comprimés pour des dosages de 50mg, 100mg et 200mg.</p>	PATIENT A PARTIR DE 6 ANS	
	Épilepsie	
	<p>-Monothérapie : Le traitement doit être initié à 0,5 à 1 mg/kg/jour le soir pour la première semaine. La posologie est ensuite augmentée par paliers de 0,5 à 1 mg/kg/jour en deux prises, par paliers d'une à deux semaines. Des paliers de doses plus faibles ou plus espacés peuvent être entrepris chez certains enfants. La posologie initiale recommandée est de 100 mg/jour en fonction de la réponse clinique, correspondant à environ 2,0mg/kg/jour.</p>	
	<p>-Association à d'autres antiépileptiques : La posologie recommandée est d'environ 5 à 9 mg/kg/jour en deux prises. Le traitement doit être initié à 25mg le soir pendant la première semaine. Cette posologie sera ensuite augmentée par paliers de 1 à 3 mg/kg/jour (administrés en 2 prises) par palier d'une à deux semaines, pour atteindre la dose optimale.</p>	
	PATIENT A PARTIR DE 15 ANS (adulte)	
Épilepsie	Migraine	
<p>-Monothérapie : Le traitement doit être initié avec 25 mg le soir pendant 1 semaine. La posologie doit être ensuite augmentée par palier d'une à deux semaines de 25 ou 50 mg/jour en 2 prises. Si le patient ne la supporte pas, des augmentations plus faibles ou des paliers plus longs peuvent être faits. L'objectif sera 100 mg/jour à 200 mg/jour en 2 prises. La dose maximale quotidienne recommandée est de 500 mg/jour en 2 fois. Certains peuvent être atteints de formes réfractaires d'épilepsie et tolérer une dose de 1000 mg/jour.</p> <p>-En association à d'autres antiépileptiques : L'initiation du traitement et l'augmentation de la posologie par paliers se font de la même manière que lorsque le topiramate est administré en monothérapie. La dose de 200 mg a été la dose minimale efficace rapportée par les essais cliniques. La posologie usuelle est de 200-400 mg en deux prises par jour.</p>	<p>- Monothérapie : Le traitement doit débuter à la posologie de 25 mg le soir pendant une semaine. La posologie sera ensuite augmentée par paliers de 25mg/jour toutes les semaines. Certains patients peuvent ressentir une amélioration clinique à la dose de 50mg/j. Certains peuvent recevoir jusqu'à 200mg/j.</p>	

L'arrêt du traitement doit être progressif pour diminuer le risque de crises convulsives ou leur récurrence. Chez les adultes atteints d'épilepsie, les doses doivent être diminuées par paliers d'une semaine de 50 à 100 mg pour ceux ayant une dose supérieure à 100 mg/j et de 25 à 50 mg par semaine dans le traitement de fond de la migraine. Chez les enfants, le topiramate doit également être arrêté progressivement sur une période de 2 à 8 semaines.¹⁶

V. Risques liés à l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse

La plupart des médicaments sont susceptibles de traverser le placenta à des niveaux variables. Le placenta constitue un lieu d'échanges entre la mère et le fœtus. La surface de celui-ci augmente progressivement au cours de la grossesse et son épaisseur diminue, ce qui favorise le passage des molécules par diffusion passive, le mécanisme de transport principal au niveau placentaire. Ce mode de diffusion permet le passage de molécules liposolubles, non ionisées avec un faible poids moléculaire (< 500 Da). La plupart des médicaments possèdent ces propriétés.¹⁷

La grossesse se divise en 4 périodes clés pour le développement embryo-fœtal¹⁸ (Figure 3¹⁹) :

- La période péri-implantatoire : de la conception au 12^e jour de grossesse
- La période embryonnaire : du 13^e jour au 56^e jour de grossesse
- La période fœtale : du 57^e jour de grossesse jusqu'à l'accouchement
- La période périnatale : de l'accouchement jusqu'à quelques jours après

Les conséquences d'une exposition intra-utérine à certains médicaments sont différentes en fonction de la période de grossesse.

Durant la **période péri-implantatoire**, il y a très peu d'échanges entre la mère et l'embryon. Les conséquences d'une exposition médicamenteuse sont faibles. Cependant, durant cette période, il faut prendre en compte la demi-vie du médicament pour éviter une exposition plus tardive, même après la prise du médicament.

La **période embryonnaire** correspond à la phase de la morphogénèse et de l'organogénèse. Les organes se mettent en place selon un calendrier précis. L'organogénèse cérébrale et génitale s'effectue tout le long de la grossesse. Durant cette période, le risque tératogène est maximal. Le terme « tératogène » est issu du grec, provenant de « *teratos* » signifiant « monstre » et « *genos* » pour « origine ». Les malformations congénitales, selon Santé publique France sont « *des défauts structurels ou fonctionnels d'une partie du corps présents dès la naissance* ». Un agent exogène peut provoquer des malformations en perturbant le développement de l'embryon *in utero*. Il peut être d'origine infectieuse, physique, chimique, mais aussi médicamenteuse. Un médicament est tératogène lorsque son administration pendant la grossesse entraîne une incidence de malformations supérieure à l'incidence de malformations spontanées.^{20, 21} Ce risque dépend de la durée d'exposition, de l'administration, de la nature de la molécule et ses caractéristiques physico-chimiques, de la dose administrée ainsi que du passage de la barrière placentaire ou non. Les médicaments tératogènes sont donc contre-indiqués au premier trimestre. Si un médicament tératogène est utilisé chez une patiente en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant la prise du traitement.²²

Dans la population générale, 2 à 3% des enfants naissent avec une malformation congénitale majeure dont 5% sont liées à une étiologie médicamenteuse. Les médicaments hautement tératogènes (par exemple l'isotrétinoïne ou la thalidomide...) entraînent chez les enfants exposés *in utero* une malformation dans 25-30% des cas.¹⁸ La figure 2 ci-dessous représente la fréquence des différents types de malformations majeures en population générale.²³

Malformations majeures : 2 – 3 % (1 – 5 %)			
Cardiopathies	0.31 %	Hypospadias	0.08 %
Spina bifida	0.16 %	Anom. oeil	0.08 %
Anom. faciales	0.15 %	Anom. membres	0.08 %
Anencephalie	0.10 %	Anom. reins	0.06 %
Anom. oreilles	0.10 %	Anom. digestives	0.06 %

Figure 2 : Prévalence des différentes malformations à la naissance dans la population générale

En 1979, la *Food and Drug Administration* (FDA) a établi cinq catégories de risque lorsqu'un médicament est utilisé pendant la grossesse²⁴ :

- **Catégorie A** : Les études n'ont démontré aucun risque tératogène pendant la grossesse à ce jour.
- **Catégorie B** : Les données animales n'ont pas démontré de risque tératogène et il n'existe pas de données adéquates et bien contrôlées sur les femmes enceintes.
- **Catégorie C** : Il existe un risque tératogène chez l'animal mais il n'y a pas de données satisfaisantes chez la femme enceinte. Les bénéfices du médicament chez la femme enceinte pourraient être acceptés malgré ces risques.
- **Catégorie D** : Des études menées chez des femmes enceintes ont démontré un risque pour le fœtus mais les bénéfices du médicament pourraient être acceptés malgré ces risques avec une surveillance obstétricale et pédiatrique accrue.
- **Catégorie X** : Le médicament est tératogène chez la femme enceinte avec des études ayant montré le risque d'anomalies fœtales pour l'Homme et l'animal. Il est contre-indiqué pendant la grossesse.

Lors de la **période fœtale**, la croissance, la maturation et la fonctionnalisation des organes débutent. Le risque d'effets fœtotoxiques (immédiats ou retardés) est présent. Il s'agit d'un effet fœtal plus ou moins grave qui atteint la croissance et la maturation histologique des organes sans avoir une conséquence malformative. Durant cette période, cet effet peut se traduire par un défaut de maturation d'un ou plusieurs organes (cerveau etc.) ou des anomalies fonctionnelles (atteintes rénales, cardiaques, etc.). Nous pouvons également observer un faible

poids à la naissance. Certains troubles ne sont pas visibles à la naissance et apparaissent plus tardivement allant de quelques mois pour le développement psychomoteur pouvant être à l'origine de troubles neurocomportementaux, à plusieurs années pour le développement cancérogène. Ces effets à long terme sont étudiés de plus en plus, par exemple, pour les anticonvulsivants ou encore les antidépresseurs, mais les données restent parfois insuffisantes. **La période périnatale** n'est pas à négliger. Si l'exposition au médicament est prolongée jusqu'à la naissance, le nouveau-né peut être exposé à la molécule pendant un certain temps. En effet, le fœtus avant la naissance dépend de la mère (reins et foie) pour éliminer les médicaments et les autres déchets. A la naissance, les capacités d'élimination du nouveau-né sont limitées. Ainsi, la demi-vie d'élimination des médicaments est en général 2 à 4 fois plus élevée chez le nouveau-né que chez l'adulte ou l'enfant.²² Le nouveau-né risque donc d'être imprégné plusieurs jours par le médicament pris par la mère avant l'accouchement et des symptômes néonataux, similaires aux effets pharmacologiques attendus du médicament et/ou aux effets indésirables décrits chez l'adulte, peuvent en résulter. Un syndrome de sevrage peut parfois survenir lorsque l'enfant est privé du médicament après la naissance.¹⁷

Les conséquences néonatales dépendent de la concentration du médicament présente chez le fœtus à la naissance. Elles sont généralement rares, transitoires et réversibles. La connaissance des effets pharmacologiques du médicament peut permettre, dans certains cas, d'anticiper le risque éventuel sur le nouveau-né, avec une surveillance clinique et biologique si besoin.¹⁸

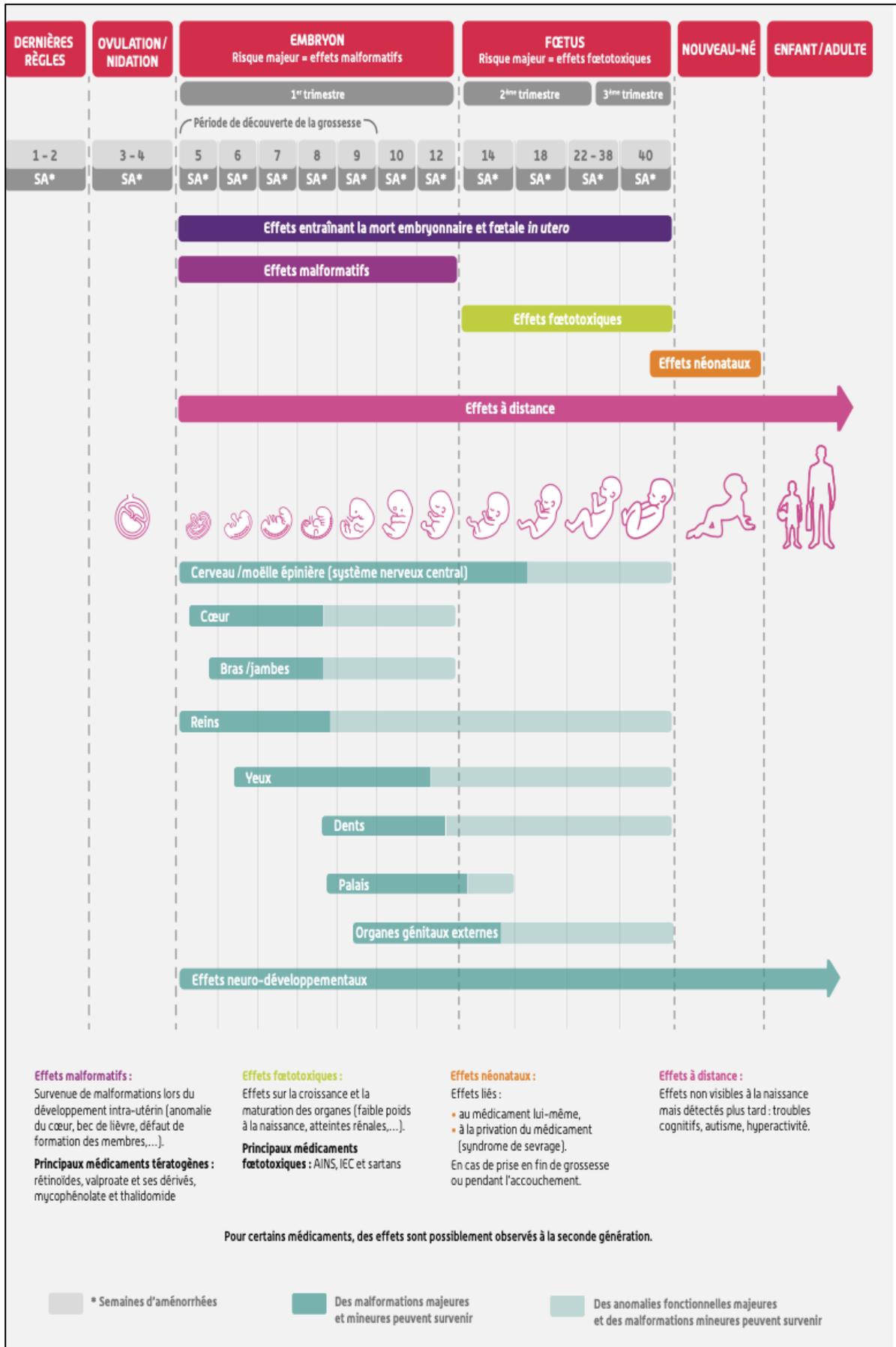


Figure 3 : Les étapes sensibles du développement d'un enfant (ANSM)

VI. Effets du topiramate sur les enfants exposés *in utero*

A. Risque malformatif

❖ Chez l'animal

Un effet tératogène du topiramate a été démontré dans des études précliniques menées chez différentes espèces animales (rat, lapin, souris) (Tableau 2).¹⁵

Tableau 2 : Données de sécurité préclinique du topiramate

Animal	Conséquences
Souris	-Augmentation du nombre de malformations fœtales pour tous les groupes de traitement (20, 100 et 500mg/kg/jour) -Diminution du poids fœtal et de l'ossification squelettique à la dose de 500mg/kg/jour.
Rat	A partir de la dose de 20mg/kg/jour jusqu'à 400mg/kg/jour et au-delà : -Diminution du poids fœtal et/ou de l'ossification squelettique -Défauts des doigts et des membres
Lapin	-Mortalité embryofœtale augmentée à partir de 35mg/kg/jour -Malformations des vertèbres et des côtes à la dose de 120mg/kg/jour

❖ Chez l'Homme

D'un point de vue pharmacocinétique, il a été démontré que le topiramate franchissait la barrière placentaire et que les concentrations mesurées dans le sang du cordon ombilical étaient similaires à celles mesurées dans le sang de la mère.²⁵ Les résultats des différentes études visant à évaluer le risque malformatif associé à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques ont été synthétisés par l'ANSM dans un rapport en 2019. Les études montraient que la fréquence générale de malformations chez les enfants exposés *in utero* au topiramate en monothérapie, au moins au premier trimestre, variait entre 1,96% et 8,2%.²⁸

Parmi les études prospectives, nous retrouvons une étude nord-américaine dans le registre *North American Antiepileptic drug NAAED* (Canada et États-Unis) menée sur un grand effectif de femmes enceintes exposées en monothérapie au 1^{er} trimestre (n=359).²⁶ Cette étude a été réalisée sur la période 1997-2011 et les fréquences de survenue de malformations chez les enfants exposés *in utero* au topiramate ont été comparées à 2 groupes témoins (femmes enceintes de l'entourage non exposées aux antiépileptiques et femmes enceintes exposées à la lamotrigine). Sur l'effectif de 359 femmes exposées au topiramate, l'étude rapporte 15 cas de malformations majeures (4,2%). Le risque de malformations majeures était multiplié par 3,8 chez les enfants nés de mères exposées au topiramate, en comparaison à un groupe témoin non

exposé aux antiépileptiques (5 cas sur 442), et par 2,5 en comparaison à un groupe témoin traité par lamotrigine (31 cas sur 1562). Une étude internationale à partir du registre *European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (EURAP) présentait des résultats similaires : 6 cas de malformations rapportées sur 152 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} semestre (3,9%) contre 74 cas de malformations sur 2514 femmes exposées à la lamotrigine, soit 2,9%.²⁷ L'étude menée en 2017 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) (n=521) retrouvait un risque global de malformations majeures deux à trois fois plus élevé chez les enfants exposés *in utero* au topiramate que les enfants non exposés. Cet ensemble de malformations congénitales majeures étudiées correspondait à 26 malformations différentes.²⁸

1. Risque de fente orales

Les fentes orales, que ce soit une fente labiale ou une fente palatine, sont des malformations congénitales où la lèvre et/ou le palais ne se ferment pas correctement à la ligne médiane, restant ainsi ouverts. Cette malformation peut entraîner des difficultés d'alimentation ainsi qu'un retard de développement de la parole. Ce sont les anomalies congénitales les plus fréquentes de la tête et du cou avec une prévalence totale de 2,1/1000 naissances vivantes.²⁹

Plusieurs études, notamment celles mentionnées précédemment et celles résumées dans le rapport de l'ANSM de 2019²⁸, ont mis en évidence un sur-risque de fentes orales lié au topiramate (labiales +/- palatines). Une méta-analyse publiée en 2015 a inclus 7 études observationnelles (6 de cohorte et 1 de cas-témoins) qui rapportent une augmentation statistiquement significative de risques de fentes orales chez les enfants exposés *in utero* au topiramate (22 fentes orales sur 3420 femmes exposées). L'incidence était de 0,36% (0,25-0,48) dans le groupe de femmes exposées au topiramate ce qui représente une survenue 6 fois plus élevée à celle observée dans le groupe témoins de femmes non exposées (OR= 6,26 [3,13-12,51]).³⁰

Plusieurs études concluent à des résultats similaires :

- L'étude conduite par l'ANSM et la CNAM en 2017 a montré un risque élevé de fente labiale (OR= 6,7 [1,4 – 19,6]). D'après le rapport de l'ANSM de 2019, ce risque est 2 à 10 fois plus élevé chez les enfants exposés *in utero* au topiramate (1^{er} trimestre de la grossesse) que dans la population générale (0,1-0,2%).²⁸
- Une étude rétrospective portant sur les données de pharmacovigilance (*Global Medical Safety database*) du laboratoire Janssen (titulaire de l'AMM)³¹ : parmi les 72 malformations majeures après exposition au topiramate seul, quelle que soit l'indication (épilepsie, migraine et autres) et la période de grossesse, figuraient 21 cas de fentes oro-faciales, correspondant donc aux malformations les plus souvent signalées. De plus cette

étude a suggéré que le risque d'anomalies fœtales ou néonatales majeures pouvait différer en fonction de l'indication du topiramate. En effet, lorsqu'elle a été évaluée par indication, la proportion signalée de ces malformations majeures chez les femmes traitées pour l'épilepsie (53/599 [8,8 %]) était environ le double de celle pour la prophylaxie de la migraine (10/240 [4,2 %]). Dans cette étude, les données sur la dose administrée et la durée du traitement avec le topiramate pour l'épilepsie et pour d'autres indications n'étaient pas spécifiées. Étant donné que la dose recommandée pour l'épilepsie était souvent plus élevée que celle prescrite pour d'autres indications, cela pouvait expliquer la proportion plus élevée de rapports d'anomalies fœtales/néonatales observées chez les femmes utilisant le topiramate pour l'épilepsie.³¹

En ce qui concerne la relation dose-effet du topiramate, une étude prospective avait pour but d'évaluer le risque relatif (RR) de fentes buccales associées à l'utilisation maternelle de doses élevées et faibles de topiramate au cours du 1^{er} trimestre pour l'épilepsie et les indications hors épilepsie. Chez les femmes recevant du topiramate en monothérapie, le RR pour les fentes labiales associées à des doses inférieures ou égales à 100 mg était de 1,64 [0,53- 5,07] contre 5,16 [1,94 -13,73] pour des doses supérieures à 100 mg. Ce dernier est donc significatif montrant un risque 5,2 fois plus élevé par rapport à des enfants non exposés.³² Des études rapportent des résultats similaires et d'autres rapportent des résultats non significatifs. La relation dose-effet en termes de risque tératogène reste à confirmer, aucune étude ne permettant d'apporter une dose seuil.²⁸

2. Risque d'hypospadias

Le terme hypospadias désigne une malformation congénitale caractérisée par la présence d'une anomalie de l'urètre en position basse sur le gland, la face inférieure du pénis ou encore à la jonction du pénis et du scrotum.

Ce risque est cité dans plusieurs études résumées dans le rapport de l'ANSM de 2019 :

- Dans une étude prospective portant sur le registre NAAED vue précédemment, parmi les 359 femmes exposées au topiramate seul, 15 malformations ont été enregistrées, parmi lesquelles on retrouve 2 cas d'hypospadias soit 1,1% (contre 0,04% dans le groupe témoin non exposé aux antiépileptiques).³³
- Une étude rétrospective portant sur les données de pharmacovigilance (*Global Medical Safety database*) du laboratoire Janssen (titulaire de l'AMM) rapporte 7 cas d'hypospadias parmi les 54 enfants nés avec une malformation (sur 589 femmes ayant eu une grossesse d'issue connue exposées au topiramate seul).³¹
- Une étude rétrospective tirée des réclamations pharmaceutiques et médicales des patients de 2002 à 2010, a identifié des nourrissons nés de mères exposées au topiramate

et à d'autres médicaments antiépileptiques au cours du premier trimestre de la grossesse. Parmi les 37 malformations majeures, 7 cas d'hypospadias ont été observés soit 0,8%.³⁴

3. Autres types de malformations

Des études ont mentionné d'autres anomalies observées : cardiovasculaires, respiratoires urogénitales, neurologiques etc. Elles incluent des femmes exposées au topiramate en monothérapie et en polythérapie. Ces études ne permettent pas de conclure quant au rôle du médicament dans la survenue de ces malformations, des données plus complètes sont souhaitables.²⁸

B. Risque fœtotoxique

Un retard de croissance intra-utérin a été observé dans plusieurs études chez le nouveau-né exposé au topiramate *in utero* (Tableau 3). L'étude d'Ornoy a suivi, entre 1996 et 2006, 52 femmes sous topiramate (29 sous monothérapie et 23 sous polythérapie) à l'issue de leur grossesse. Ce groupe a été comparé à 212 grossesses non exposées au topiramate. Le poids médian à la naissance dans le groupe exposé au topiramate *in utero* était égal à 2932g (intervalle interquartile IQR 2615-3512) contre 3300g (2900-3653) pour le groupe témoin.³⁵

L'étude d'Hernandez-Diaz a suivi une population de nouveau-nés vivants nés de femmes inscrites au NAAED entre 1997 et 2012. Le groupe d'enfants exposés au topiramate (n=347) avait en moyenne un poids de 3180g à la naissance contre 3402g pour le groupe exposé à la lamotrigine (n=1581) et 3458g pour le groupe non exposé (n=457). Dans le groupe exposé au topiramate, la taille moyenne était de 49,8cm contre 50,9cm dans le groupe exposé à la lamotrigine et 51,2cm dans le groupe non exposé.³⁶ L'étude de Veiby a suivi 2 600 enfants exposés à des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse. Ce groupe était comparé à 771 412 enfants non exposés nés de femmes non épileptiques. En ce qui concerne le topiramate, 90 nouveau-nés y étaient exposés *in utero* (dont 48 en monothérapie). Les résultats de l'étude montrent également un retard de croissance fœtale avec une diminution du poids et de la taille accompagné d'une diminution de 1,5cm de la circonférence de la tête par rapport au groupe de référence.³⁷

Tableau 3 : Synthèse des résultats des 3 études décrites s'intéressant à l'effet fœtotoxique du topiramate

Étude	Diminution poids (moyenne)	Diminution taille (moyenne)	Prévalence de SGA poids*	Prévalence Microcéphalie**
Ornoy 2008	↓ 368g	/	/	/
Hernandez-Diaz 2014	↓ 221g	↓ 1 cm	17,9% RR= 3,5 (2,1 - 5,7) vs. 6,8% (lamotrigine) et 5% (non exposés)	/
Veiby 2014	↓ 393g	↓ 2,2 cm	25 % OR=3,29 (1,70 - 6,39) vs. 8,9% (non exposés)	14,9 % OR = 7,21 (3,23-16,1)

*SGA (Small for Gestational Age) : un nouveau-né est considéré comme petit pour son âge gestationnel si son poids est inférieur au 10ème percentile.

**La microcéphalie se caractérise par une tête anormalement petite.

Le topiramate, dans les 3 études, s'est avéré associé à un retard de croissance fœtale avec un petit poids pour l'âge gestationnel. Une microcéphalie et une diminution de la taille ont été observées également dans certaines études. Le topiramate diminue le poids, sans modifier les habitudes alimentaires. Bien que le mécanisme exact soit méconnu, ces études considèrent que cette réduction résulte de l'inhibition des enzymes anhydrase carbonique, réduisant ainsi la lipogenèse *de novo*. Il est possible que la réduction du poids à la naissance soit provoquée par le même mécanisme.³⁸ Les effets indésirables connus de ce médicament comme la somnolence ou l'acidose métabolique sont théoriquement possibles chez l'enfant.¹⁸

C. Troubles neurodéveloppementaux

Les troubles neurodéveloppementaux se caractérisent par des déficits de développement entraînant une altération du fonctionnement personnel, scolaire, social et professionnel.³⁹ Des études cliniques s'étaient intéressées depuis 2010 aux troubles neurodéveloppementaux liés aux antiépileptiques en général, dont le topiramate. Les données actuellement publiées sont limitées et ne permettent pas de conclure formellement quant au risque neurodéveloppemental chez les enfants exposés *in utero* au topiramate. Une étude rétrospective en France menée en 2018 par l'ANSM et la CNAM a mis en avant que l'exposition au topiramate en monothérapie *in utero* était associée à un risque multiplié par 1,4 de devoir consulter un orthophoniste (33 cas sur 477). Cependant, cette association a été observée uniquement dans cette étude et n'était pas retrouvée lorsque les enfants étaient nés de mère sans maladie psychiatrique.²⁸

Une autre étude rétrospective (*UK Epilepsy and Pregnancy Register*) s'est intéressée à 27 enfants exposés *in utero* au topiramate en monothérapie, âgés de 5 à 9 ans. Ils ont été comparés

avec un groupe d'enfants nés de femmes atteintes d'épilepsie non traitée (n = 55). Ces enfants ont été soumis à plusieurs tests pour évaluer certains paramètres : quotient intellectuel (QI), index verbal et non verbal, vitesse de traitement des informations. L'exposition prénatale au topiramate n'était pas associée à des réductions des capacités cognitives de l'enfant.⁴⁰

Une étude a présenté des résultats préliminaires d'un groupe de 9 enfants exposés *in utero* au topiramate comparé à un groupe témoin de 18 enfants non exposés. Ces enfants étaient âgés de 3 à 7 ans. La dose de topiramate prise pendant la grossesse variait de 25mg à 425mg, avec une dose quotidienne moyenne de 208,3mg. Ces groupes ont été évalués sur l'intégration visuomotrice, la perception visuelle et la coordination motrice ainsi que sur les capacités cognitives. Les résultats ont montré que le groupe exposé au topiramate avait des performances nettement inférieures par rapport à celles du groupe témoin pour la plupart des tests effectués. Les auteurs ont affirmé les limites de leur étude notamment le faible nombre d'enfants exposés au topiramate *in utero*, ces conclusions n'étaient que préliminaires. Cependant ces résultats ont montré l'importance du suivi à long terme des enfants exposés avec une cohorte plus importante.⁴¹

Une nouvelle étude a été publiée le 31 mai 2022 dans la revue *JAMA Neurology* portant sur le lien entre le risque neurodéveloppemental et les antiépileptiques en général.⁴² Il s'agit d'une étude de cohorte utilisant les données des registres de santé et des registres sociaux du Danemark, de la Finlande, de l'Islande, de la Norvège et de la Suède (1996- 2017). L'étude avait inclus 471 enfants exposés *in utero* (dont 246 nés d'une femme épileptique), comparés à des enfants non exposés nés de femmes épileptiques (n=21 634). L'âge médian des enfants à la fin du suivi était de 8 ans. Cette étude met en évidence un risque significatif de troubles neurodéveloppementaux (tous confondus) avec le topiramate multiplié par 2,13 [1,13 – 4,01], proche de celui du valproate (2,44 [1,94 – 3,07]).

Deux troubles neurodéveloppementaux ont été diagnostiqués dans cette étude :

- Trouble du spectre de l'autisme (TSA) : trouble qui se caractérise par des difficultés à établir des relations sociales adéquates, ainsi qu'un langage anormal, absent ou limité, et des comportements restreints ou répétitifs.
- Déficience intellectuelle (DI) : état de déficience intellectuelle et de limitation du fonctionnement adaptatif qui se manifestent avant l'âge adulte.

Cette large étude épidémiologique révèle que les enfants dont la mère épileptique est traitée uniquement avec du topiramate pendant la grossesse, présentent un risque multiplié par 2,8 de développer des troubles du spectre autistique. De plus, le risque d'atteinte de déficience intellectuelle est multiplié par 3,5 par rapport aux enfants nés de mères non exposés au traitement durant la grossesse. (Tableau 4)

Tableau 4 : Résultats de l'étude chez les enfants nés d'une mère épileptique

	TSA		DI	
	Incidence cumulée sur 8 ans (%)	Adjusted Hazard ratio (aHR)* (95% IC)	Incidence cumulée sur 8 ans (%)	Adjusted Hazard ratio (aHR)* (95% IC)
Enfants non exposés	1,5	1 (référence)	0,8	1 (référence)
Enfants exposés au topiramate	4,3	2,77 (1,35 – 5,65)	3,1	3,47 (1,40 – 8,63)
Enfants exposés au valproate	2,7	2,40 (1,73 – 3,30)	2,4	2,50 (1,70 – 3,69)

*Paramètre proche du RR (risque relatif) s'interprétant comme ce dernier.

Quel que soit le trouble neurodéveloppemental, l'aHR (*Hazard Ratio ajusté*) était de 1,7 [1,0 - 2,8] pour des doses de topiramate inférieures à 100 mg par jour et de 2,9 [1,3 - 6,7] pour des doses supérieures ou égales à 100 mg par jour par rapport aux enfants de la population générale. En conclusion de cette étude, l'exposition *in utero* au topiramate était associée à un risque de TSA et de DI, qui augmentait avec des doses plus élevées. Les femmes en âge de procréer initiant un traitement à base de topiramate doivent être informées des risques en considérant la balance bénéfique/risque et les alternatives existantes.⁴² Une étude prospective récente publiée en avril 2023 a évalué l'association entre l'exposition prénatale aux antiépileptiques (dont le topiramate) et les troubles du neurodéveloppement chez les enfants de mères atteintes d'épilepsie.⁴³ L'analyse des données a été effectuée sur 38 661 enfants nés de mères épileptiques (dont 16 458 exposés *in utero* à un antiépileptique). Le groupe de référence était constitué d'enfants de mères épileptiques non exposées à un antiépileptique (n=22 203). Concernant le topiramate, le nombre d'enfants exposés était relativement faible (n = 290) et le suivi moyen était de 7 ans. Parmi les 22 203 enfants non exposés à un antiépileptique, 1892 ont présenté ces troubles. Sur les 290 enfants exposés au topiramate, 34 ont présenté des troubles neurodéveloppementaux. Parmi ceux qui ont présenté ces troubles, 16 avaient un risque accru de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (HR 2,38 [1,40-4,06]) contre 528 cas dans le groupe de personnes non exposés à un antiépileptique. Ces résultats étendent les risques comportementaux (TSA et DI) potentiels identifiés dans l'étude publiée en mai 2022 dans la revue *JAMA Neurology*. Plus de preuves sont nécessaires quant à ces risques mais ces résultats renforcent les préoccupations croissantes concernant l'utilisation du topiramate pendant la grossesse.

VII. Exposition des femmes en âge de procréer au topiramate

A. Données épidémiologiques

En France, environ 100 000 patientes épileptiques sont en âge de procréer, majoritairement sous traitement antiépileptique (AE).⁴⁴ Selon le rapport de l'ANSM datant de 2019 sur les antiépileptiques au cours de la grossesse, le nombre de prescriptions de topiramate chez la femme en âge de procréer (15-49 ans selon l'OMS) n'a pas cessé d'augmenter depuis 2006. Le topiramate fait partie des antiépileptiques les plus prescrits chez la femme en âge de procréer. En effet, en 2017, 31 765 de ces femmes en âge de procréer ont eu, en France, au moins une délivrance de topiramate. Le nombre de délivrances de ce médicament chez ces patientes a augmenté de 57% entre 2006 et 2017 (Figure 4). En termes de ratio Homme/Femmes, le topiramate est majoritairement prescrit chez les femmes : environ 75% des patients âgés de 15 à 49 ans.²⁸

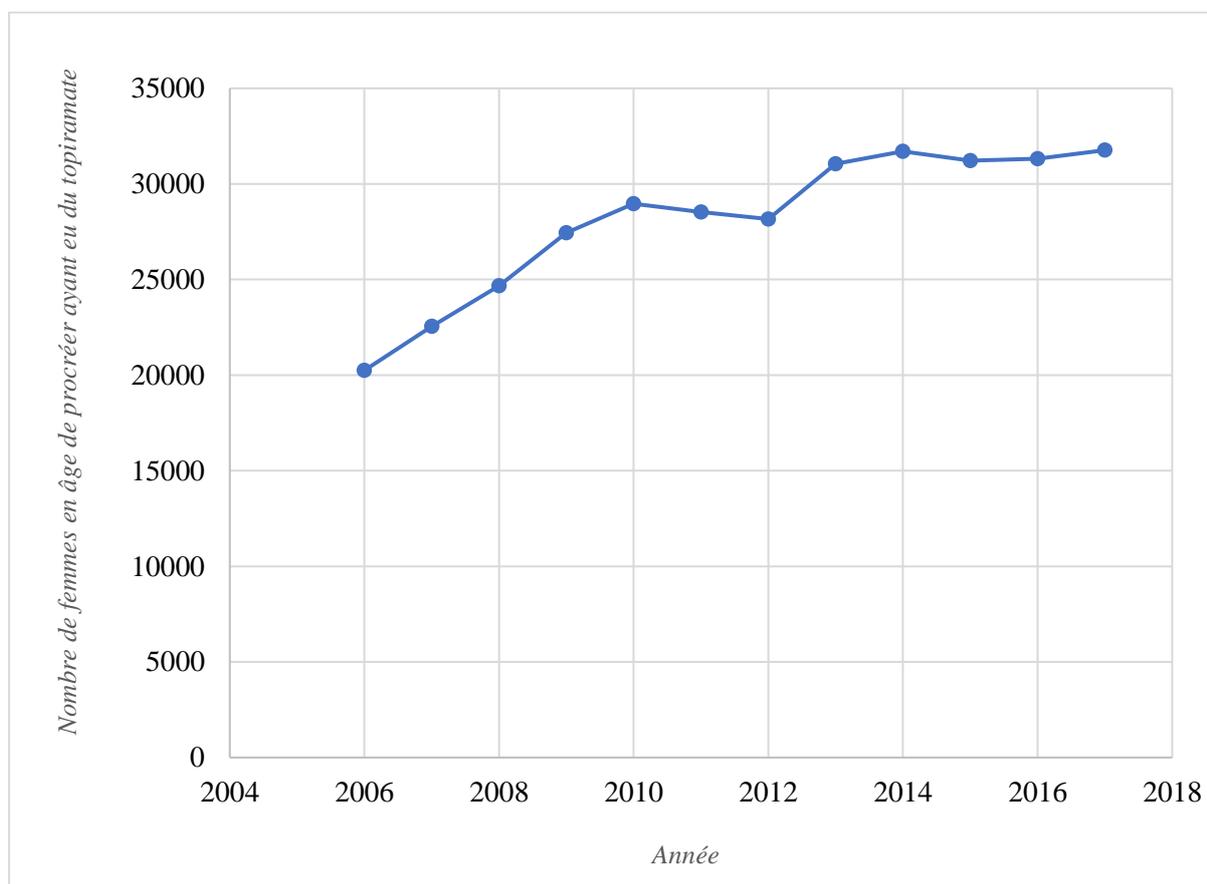


Figure 4 : Évolution du nombre annuel de femmes en âge de procréer (15-49 ans) ayant eu, en France, au moins une délivrance par an de topiramate

Il est également possible d'observer la fréquence des délivrances d'antiépileptiques pendant la grossesse entre 2010 et 2019 (Figure 5). Il y a une décroissance du nombre de femmes enceintes traitées par un antiépileptique sur les 10 dernières années, passant de 7 803 en 2010 à 5949 en 2019. Concernant le topiramate, la proportion d'utilisation est relativement élevée de façon constante tout le long de la période indiquée (entre 6 et 7% des grossesses exposées à 1 AE). Selon les données issues de la base du système national des données de santé, environ 6 219 femmes enceintes étaient sous antiépileptiques en 2021 dont 4,8 % sous topiramate.⁴⁴

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
	N (%)									
Grossesses exposées à au moins 1 AE	7 803 (100)	7 765 (100)	6 918 (100)	6 238 (100)	6 526 (100)	6 493 (100)	6 200 (100)	5 828 (100)	6 004 (100)	5 949 (100)
<i>Dont :</i>										
Lamotrigine	1 770 (23)	1 814 (23)	2 009 (29)	2 052 (33)	2 230 (34)	2 289 (35)	2 364 (38)	2 389 (41)	2 491 (41)	2 485 (42)
Pregabaline	835 (11)	964 (12)	1 053 (15)	1 091 (17)	1 264 (19)	1 293 (20)	1 367 (22)	1 360 (23)	1 425 (24)	1 412 (24)
Levetiracetam	520 (7)	566 (7)	663 (10)	717 (11)	800 (12)	901 (14)	918 (15)	955 (16)	1 069 (18)	1 079 (18)
Topiramate	461 (6)	460 (6)	400 (6)	463 (7)	457 (7)	452 (7)	376 (6)	331 (6)	333 (6)	354 (6)
Gabapentine	247 (3)	238 (3)	258 (4)	303 (5)	327 (5)	337 (5)	383 (6)	380 (7)	365 (6)	345 (6)
Carbamazepine	576 (7)	535 (7)	545 (8)	479 (8)	434 (7)	426 (7)	395 (6)	362 (6)	323 (5)	310 (5)
Acide valproïque	1 594 (20)	1 440 (19)	1 366 (20)	1 193 (19)	1 142 (17)	964 (15)	627 (10)	304 (5)	257 (4)	269 (5)
Clonazepam	2 258 (29)	2 211 (28)	1 050 (15)	276 (4)	233 (4)	204 (3)	204 (3)	165 (3)	145 (2)	132 (2)
Oxcarbazepine	160 (2)	157 (2)	153 (2)	129 (2)	130 (2)	117 (2)	132 (2)	108 (2)	94 (2)	103 (2)
Lacosamide	15 (0)	31 (0)	47 (1)	47 (1)	59 (1)	81 (1)	59 (1)	64 (1)	86 (1)	94 (2)
Zonisamide	42 (1)	39 (1)	42 (1)	43 (1)	62 (1)	47 (1)	42 (1)	63 (1)	45 (1)	56 (1)
Valpromide	377 (5)	363 (5)	313 (5)	316 (5)	318 (5)	293 (5)	166 (3)	108 (2)	75 (1)	45 (1)
Phenobarbital	178 (2)	102 (1)	109 (2)	82 (1)	77 (1)	70 (1)	52 (1)	53 (1)	51 (1)	42 (1)
Perampanel	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	16 (0)	16 (0)	28 (0)	33 (1)	40 (1)
Eslicarbazepine	0 (0)	0 (0)	1 (0)	13 (0)	18 (0)	14 (0)	29 (0)	21 (0)	26 (0)	25 (0)
Vigabatrin	15 (0)	18 (0)	14 (0)	12 (0)	7 (0)	6 (0)	7 (0)	4 (0)	9 (0)	8 (0)
Ethosuximide	10 (0)	3 (0)	7 (0)	10 (0)	11 (0)	19 (0)	13 (0)	9 (0)	9 (0)	7 (0)
Phénytoïne	29 (0)	20 (0)	15 (0)	15 (0)	11 (0)	1 (0)	1 (0)	6 (0)	12 (0)	4 (0)
Primidone	5 (0)	7 (0)	6 (0)	3 (0)	5 (0)	3 (0)	3 (0)	9 (0)	4 (0)	4 (0)
Stiripentol	1 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
Retigabine	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rufinamide	1 (0)	2 (0)	3 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Tiagabine	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Figure 5 : Exposition aux antiépileptiques pendant la grossesse entre 2010 et 2019 en France
Extrait du rapport sur les pistes de recherche concernant les effets à court et long termes de l'exposition intra-utérine à la Dépakine et autres antiépileptiques – Septembre 2021

B. Contraception chez les femmes traitées par topiramate

Il est important de sensibiliser la patiente sous topiramate en âge de procréer au bon choix de la méthode de contraception en termes d'efficacité et de bonne utilisation de celle-ci car des risques tératogènes, fœtotoxiques et neurodéveloppementaux peuvent survenir.

Une étude rétrospective menée aux Etats-Unis avait pour objectif de déterminer si les taux de grossesses involontaires chez les femmes atteintes d'épilepsie variaient selon le type de contraception utilisée et selon l'utilisation ou non d'un antiépileptique inducteur enzymatique.

Ces données proviennent de l'enquête en ligne du *Epilepsy Birth Control Registry (EBCR)* auprès de 1144 femmes épileptiques âgées de 18 à 47 ans, qui ont fourni des données démographiques sur leurs grossesses, leur type de contraceptif et l'antiépileptique utilisés à la conception. Sur le total de 804 grossesses, 523 ont été déclarées non volontaires (65%). Environ trente-cinq pour cent des grossesses sont survenues chez des patientes n'ayant aucun moyen contraceptif. Parmi les patientes utilisant une contraception, la fréquence d'une grossesse non volontaire dépendait du moyen utilisé. Parmi les contraceptifs, le dispositif intra-utérin (DIU) était le moyen de contraception le plus efficace. Les échecs de la contraception hormonale variaient considérablement en fonction de la forme contraceptive (orale ou non) et surtout en fonction de l'antiépileptique auquel est associée la contraception hormonale. La forme orale (oestroprogestative) avait un taux d'échec plus élevé que la forme non-orale (patch, implant...). Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques étaient associés à un risque d'échec plus important avec un $RR = 2,35 [1,18-4,70]$.⁴⁵

A l'image de certains antiépileptiques comme la carbamazépine ou la phénytoïne, le topiramate, antiépileptique de nouvelle génération, est un inducteur enzymatique (cytochrome P450 3A4 in vitro).⁴⁶ Il multiplie l'activité enzymatique par 2 à 8 (en fonction de la dose administrée). Cela risque de diminuer l'exposition aux oestroprogestatifs et donc l'efficacité de la contraception, à des posologies supérieures à 200mg/jour. Des faibles doses de topiramate n'influencent pas l'efficacité de ces derniers.^{47,48} Une étude clinique a mesuré l'impact de l'administration concomitante de contraceptif oral combiné, contenant 1 mg de noréthistérone et 35 µg d'éthynylestradiol, et du topiramate à des doses comprises entre 50 à 200 mg/jour et 200-800mg/jour. Il a été observé une diminution dose-dépendante de l'exposition à l'éthynylestradiol (EE) (18 à 30% de diminution de l'AUC) à des doses comprises entre 200-800 mg/jour. Mais pour des doses comprises entre 50-200 mg/jour, il n'y avait aucune diminution significative. L'exposition à la noréthistérone n'était pas modifiée en présence de topiramate dans cette étude.⁴⁹ Les progestatifs contenus dans les contraceptifs oraux combinés (COC) sont soumis à un métabolisme hépatique, comme l'EE, avec l'implication du CYP450 3A4. Les données sont très limitées concernant les interactions entre un inducteur enzymatique (topiramate notamment) et un progestatif oral seul. Néanmoins, si nous nous basons sur la pharmacocinétique et les données sur les COC, nous pouvons supposer qu'il y a également un risque d'échec contraceptif si des progestatifs oraux seuls sont administrés avec des inducteurs enzymatiques. L'OMS et *UK Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare* ne recommandent pas l'utilisation de progestatif seul chez les femmes sous antiépileptiques inducteurs enzymatiques.⁵⁰ Une étude prospective récente avait pour but d'évaluer les interactions pharmacocinétiques du topiramate et de l'étonogestrel (un progestatif) chez les utilisatrices d'implants contraceptifs. La population était composée de femmes utilisant des implants

d'étonogestrel en continu pendant 12 à 36 mois. Dans cette étude, les concentrations sériques d'étonogestrel de base ont été mesurées, puis le traitement par topiramate a été administré pendant 6 semaines aux doses standards pour la migraine (100 mg/jour) et l'épilepsie (400 mg/jour). La concentration sérique en étonogestrel a été dosée à 3 semaines (pour les patientes à 100 mg/jour de topiramate), à 4 semaines (pour les patientes à 200 mg/jour) et à 6 semaines (pour les patientes à 400 mg/jour). L'utilisation de topiramate a entraîné une diminution des concentrations sériques d'étonogestrel chez les patientes sous implant progestatif. D'autres études concernant l'interaction médicamenteuse entre le topiramate et les différentes formes de contraceptives hormonales contenant un progestatif sont nécessaires afin de déterminer s'il y a un réel impact sur l'efficacité contraceptive.⁵¹ Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive existe avec tous les contraceptifs hormonaux ayant un passage systémique quelle que soit leur voie d'administration : orale, transdermique (patches), sous-cutanée (implant), vaginale (anneau).⁵² Une étude auprès de 148 patientes épileptiques américaines a montré que 65 % d'entre elles sous antiépileptique inducteur enzymatique, ignoraient que leur traitement réduisait l'efficacité de leur contraception. Parmi les 15 patientes ayant déclaré prendre du topiramate, 9 ignoraient l'interaction médicamenteuse.⁵³ Il est donc important que les patientes sachent que leur traitement peut diminuer l'efficacité de la contraception.

Il est possible d'utiliser une contraception sous forme de dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre ou à base de progestatif (lévonorgestrel). La majeure partie de l'effet des DIU est en lien avec son action périphérique. Le progestatif se libère dans la cavité utérine et sa concentration n'est donc pas influencé par le métabolisme hépatique. Il est donc probable que le topiramate n'impacte pas l'efficacité des DIU à base de progestatif. Il s'agit de la méthode de choix pour les patientes en âge de procréer sous antiépileptique.⁵⁴ Si l'utilisation d'un DIU est contre-indiquée ou si la femme ne souhaite pas l'utiliser, il est recommandé d'avoir une contraception œstroprogestative normodosée c'est-à-dire avec au moins 50 µg d'éthinylestradiol, éventuellement en continu. Cela devrait être associé à une méthode barrière (préservatifs, crème spermicide, cape cervicale). A des doses de topiramate inférieures à 200 mg par jour, une pilule œstroprogestative minidosée à 35 µg d'éthinylestradiol est suffisante.⁵⁵

Les méthodes barrières ne doivent pas être utilisées seules surtout chez les jeunes femmes à cause d'un risque important de grossesse.⁵⁶ Le tableau 5 résume les méthodes contraceptives autorisées et déconseillées chez les femmes traitées par topiramate à une dose supérieure ou égale à 200mg par jour.

Tableau 5 : Méthodes contraceptives conseillées et déconseillées chez les femmes traitées par topiramate à une dose supérieure ou égale à 200mg par jour

Méthodes conseillées	Méthodes déconseillées
<ul style="list-style-type: none"> • DIU au lévonorgestrel • DIU au cuivre • Association de méthodes barrières (préservatif) avec une contraception hormonale 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraception oestroprogestative orale/patch/anneau • Microprogestatifs • Implant à l'étonogestrel

Les données concernant l'efficacité des contraceptions d'urgence hormonales (lévonorgestrel ou l'acétate d'ulipristal) en cas de prise d'inducteur enzymatique sont actuellement insuffisantes. Dans ce cadre, les patientes doivent être informées et la pose urgente d'un DIU en cuivre, bien que complexe en pratique, dans les 5 jours suivant le rapport doit être envisagée. Certains experts proposent également d'augmenter la posologie de lévonorgestrel (2 boîtes de 1,5mg en une seule fois) en contraception d'urgence en cas d'association aux antiépileptiques inducteurs enzymatiques.⁵⁷

VIII. Changement des modalités de prescription et de délivrance chez la patiente en âge de procréer

Depuis 2011, les poursuites judiciaires aux Etats-Unis se sont multipliées contre le laboratoire Janssen. En mars 2011, la FDA a exigé au fabricant de renforcer les avertissements concernant les malformations congénitales pour son médicament Topamax® (topiramate), y compris la fente labiale et la fente palatine. La FDA précisait ainsi que la balance bénéfice/risque du topiramate devait être soigneusement prise en compte lors de la prescription de ce médicament aux femmes en âge de procréer. La FDA a également recommandé l'utilisation d'autres alternatives thérapeutiques avec un risque malformatif moindre. Dans le même temps, la FDA a modifié la catégorie du Topamax® dans la classification ABCDX sur les risques médicamenteux pendant la grossesse. Le topiramate était auparavant classé dans la catégorie C de grossesse. Cependant, en raison de nouvelles données humaines qui ont montré un risque accru de fentes buccales, le topiramate a été placé dans la catégorie D des médicaments à risque pendant la grossesse. Cette décision a été prise par la FDA sur la base de nouvelles données présentes dans le registre *North American Antiepileptic drug* (NAAED), qui indiquait que les nouveau-nés dont la mère était sous topiramate pendant la grossesse avaient un risque de présenter une fente labiopalatine.

Par la suite, il a été mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'Epitomax® : « Avant d'initier le traitement avec topiramate chez une femme en âge de

procréer, un test de grossesse doit être réalisé et une méthode de contraception hautement efficace doit être conseillée. La patiente doit être pleinement informée des risques liés à l'utilisation du topiramate au cours de la grossesse » ainsi que la contre-indication suivante : « *Traitement prophylactique de la migraine chez la femme enceinte ou chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive hautement efficace* ». ¹⁵

Nous avons vu que les risques neuro-développementaux n'étaient pas réellement démontrés, les études étaient limitées (sauf quelques cas rapportés). Après l'étude publiée dans la revue *JAMA Neurology* en mai 2022 évoquant le risque neurodéveloppemental, l'ANSM a demandé une revue de l'ensemble des données au niveau européen. Le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), chargé de conseiller les autres comités de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) sur la sécurité des médicaments, a évalué ces nouvelles données. Le topiramate, ne sera désormais plus utilisé pendant la grossesse pour l'épilepsie sauf en l'absence d'une alternative thérapeutique ; mais également chez les filles, adolescentes, et femmes en âge de procréer épileptiques n'utilisant pas de contraception efficace. Le PRAC recommande l'ajout de mesures de minimisation des risques sous la forme d'un « *Pregnancy Prevention Programme* » (PPP). Cela inclut également la mise en place d'une carte patiente pour informer les patientes des risques liés au topiramate pendant la grossesse. Les informations concernant les spécialités contenant du topiramate seront mises à jour pour renforcer la visibilité sur les risques et les mesures à prendre. Un avertissement visible sera également ajouté au conditionnement extérieur du médicament. Toutes ces nouvelles modalités de prescription et de délivrance, mises en place en France quelques mois auparavant, restent en vigueur. Désormais, ces modifications sont mises en œuvre dans tous les États membres où les médicaments contenant du topiramate sont autorisés. ⁵⁸

L'ANSM a adressé une lettre d'informations aux professionnels de santé en septembre mentionnant les risques ainsi que l'ensemble des changements [Annexe 1]

- A partir du 2 novembre 2022, les changements s'appliquent pour les initiations de traitement.
- A partir du 2 mai 2023, les changements s'appliquent pour toutes les patientes en cours de traitement.

Depuis le 2 mai 2023, les règles suivantes s'appliquent désormais ⁵⁹ :

- Il est nécessaire d'avoir une prescription initiale annuelle, effectuée uniquement par un neurologue ou un pédiatre pendant toute la durée du traitement.
- Le renouvellement de l'ordonnance peut être réalisé par tout médecin dans l'intervalle d'un an.

- Un formulaire d'accord de soins doit être rempli et signé par le spécialiste ainsi que par la patiente (ou responsables légaux si mineure par exemple) tous les ans en même temps que la prescription initiale annuelle.
- Ces documents sont nécessaires pour la délivrance du traitement à la pharmacie. Les patientes ont l'obligation de présenter la prescription initiale annuelle provenant d'un spécialiste autorisé et le formulaire d'accord de soins à chaque dispensation y compris pour les renouvellements.

Les patientes déjà sous traitement étaient invitées à prendre rendez-vous avant le 2 mai 2023 avec leur spécialiste (neurologue ou pédiatre) afin d'être informées des risques liés à la prescription de topiramate, de réévaluer l'intérêt du traitement et de signer leur accord de soins (un courrier d'information leur a été adressé par l'ANSM et l'assurance maladie).

L'accord annuel de soin [Annexe 2] est composé de 3 parties :

- La première partie est informative, expliquant ce document et son intérêt.
- La deuxième partie est à remplir et signer par le médecin spécialiste justifiant le choix du topiramate chez la patiente en âge de procréer avec toutes les informations à expliquer à la patiente.
- La dernière partie est à remplir et signer par la patiente (ou le représentant légal)

Ce formulaire vise à s'assurer que les patientes ont bien compris le choix du traitement et les sensibilise sur les risques liés à l'exposition *in utero* du topiramate ainsi que les mesures de minimisation des risques. Un dosage plasmatique des bêta-HCG devrait être présenté avant l'initiation du traitement. Il rappelle également aux patientes la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement sans interruption et au moins 1 mois après son arrêt. Une évaluation annuelle par un médecin spécialiste est nécessaire.

Il précise également la nécessité de contacter le médecin si une grossesse est envisagée ou en cas de doute sur une grossesse ou une grossesse accidentelle, afin de réévaluer et adapter le traitement. Un arrêt brutal du topiramate doit être évité chez les patientes déjà enceintes et traitées par ce médicament car il peut conduire à la réapparition des crises, ce qui pourrait causer de graves conséquences pour la femme et le nouveau-né. Ce document explique également que si le topiramate est utilisé pendant la grossesse en cas d'épilepsie (résistance aux autres traitements par exemple), une grande prudence sera nécessaire (dose efficace la plus faible possible et surveillance spécifique de l'enfant pendant/après la grossesse : échographie détaillée etc.). Un exemplaire du formulaire est à conserver par le médecin spécialiste, par la patiente et une copie est envoyée au médecin traitant.

Enquête auprès des pharmaciens d'officine

I. Objectif

Cette enquête vise à établir un état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine à propos des risques liés à l'exposition *in utero* au topiramate ainsi que des nouvelles modalités de prescription et de délivrance du topiramate chez la patiente en âge de procréer.

II. Matériels et méthodes

A. Type d'enquête

Il s'agit d'une enquête descriptive réalisée à l'aide d'un questionnaire anonyme en ligne et sous format papier [Annexe 3].

B. Diffusion du questionnaire

Cette enquête a été réalisée auprès des pharmaciens d'officine incluant titulaires, adjoints et pharmaciens non thésés de la région Nouvelle-Aquitaine.

Un questionnaire, sous forme électronique (Google Forms®) et papier, a été diffusé sur une période de 3 mois, du 23 juin au 22 septembre 2023 :

- Sous format électronique par l'intermédiaire de l'Union Régionale des professionnels de santé pour les pharmaciens de la Nouvelle-Aquitaine (URPS) afin de diffuser le questionnaire aux différentes pharmacies d'officine situées dans la région, ainsi que les réseaux sociaux
- Sous format papier par distribution en main propre aux différentes pharmacies d'officine (QR code pour répondre en ligne ou formulaire papier)

C. Plan du questionnaire

Ce questionnaire était constitué de quatre parties pour une durée de remplissage d'environ 5 minutes. La première partie « Informations personnelles et lieu d'exercice » permettait de récolter les données sociodémographiques des pharmaciens ayant répondu à l'enquête : le sexe, l'âge, le statut au sein de l'officine, le milieu géographique de l'officine dans laquelle ils exercent et le département. La deuxième partie « Généralités sur le topiramate et ses risques » concernait l'évaluation des connaissances sur le topiramate : ses indications, ses risques ainsi que la contraception utilisée avec ce traitement. La troisième partie était centrée sur les modifications des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de topiramate : le ou les praticiens autorisé(s) à initier et renouveler le traitement, ainsi que les

documents nécessaires pour la délivrance. Enfin, la dernière partie « votre pratique personnelle » exposait les changements éventuels des pratiques après ces modifications. Des « cas comptoir » issus de la pratique étaient proposés afin de connaître la démarche du pharmacien face à trois situations. Un champ libre était mis en place pour que les pharmaciens justifient leur choix et expliquent leur démarche. A la fin du questionnaire, des liens d'informations sur le site de l'ANSM étaient proposés aux participants pour en savoir plus sur le sujet.

D. Saisie et analyse des données

L'analyse statistique a été effectuée grâce au logiciel Microsoft Excel®. Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et la fréquence ; les variables quantitatives par la moyenne et l'écart-type.

III. Résultats

Au total, 103 pharmaciens d'officine exerçant dans la région Nouvelle-Aquitaine ont répondu à ce questionnaire.

A. Données sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des répondants sont décrites dans le Tableau 6. Parmi les 103 pharmaciens ayant répondu à l'enquête, 66 (64,1%) étaient de sexe féminin. La moyenne d'âge était de 37,7 ans (écart type 12,6, min-max 23-63). La majorité des répondants était des pharmaciens diplômés : 44,7% (n=46) de pharmaciens adjoints ou intérimaires, 39,8% (n=41) de pharmaciens titulaires d'officine. Seulement 15,5% (n=16) n'avaient pas encore soutenu leur thèse d'exercice. La majorité des pharmaciens ayant répondu à l'enquête exerçaient dans le département de la Vienne (38,8%). Parmi les répondants, 35% exerçaient aussi bien dans une pharmacie de quartier que dans une pharmacie rurale. Parmi les 41 pharmaciens titulaires, plus de la moitié étaient maîtres de stage agréés (53,7%).

Tableau 6 : Données sociodémographiques des pharmaciens d'officine (n=103)

	n (%)
Sexe	
Féminin	66 (64,1)
Masculin	37 (35,9)
Age moyen (écart-type)	37,7 (12,6)
Minimum-maximum	23-63
Statut dans la pharmacie	
Pharmacien titulaire d'officine (en exercice individuel ou associé)	41 (39,8)
Pharmacien adjoint ou intérimaire	46 (44,7)
Pharmacien non thésé	16 (15,5)
Lieu d'exercice	
Quartier	36 (35)
Centre-ville	21 (20,4)
Rural	36 (35)
Centre commercial	10 (9,7)
Département	
Vienne (86)	40 (38,8)
Charente-Maritime (17)	18 (17,5)
Deux-Sèvres (79)	7 (6,8)
Gironde (33)	6 (5,8)
Charente (16)	5 (4,9)
Haute-Vienne (87)	5 (4,9)
Lot-et-Garonne (47)	5 (4,9)
Creuse (23)	4 (3,9)
Dordogne (24)	4 (3,9)
Corrèze (19)	3 (2,9)
Landes (40)	3 (2,9)
Pyrénées-Atlantiques (64)	3 (2,9)
Maitre de stage (uniquement pharmaciens titulaires : n= 41)	
Oui	22 (53,7)
Non	19 (46,3)

B. Généralités sur le topiramate et ses risques

1. Indications du topiramate ayant une AMM en France

La totalité des pharmaciens ont sélectionné l'indication « Épilepsie partielle ou généralisée » (100%, n=103), alors que l'indication dans le traitement de fond de migraine n'a été sélectionnée que par 75,7% des répondants (n=78). Concernant les douleurs neuropathiques, les troubles bipolaires et la boulimie, respectivement, seulement 10 (9,7%), 13 (12,6%) et 1 pharmacien (1%) pensaient à tort que ces indications disposaient d'une AMM pour le topiramate en France (Figure 6). Au total, les pharmaciens d'officine ayant répondu correctement à la question, en cochant uniquement les 2 indications représentaient 72,8% (n=75) des pharmaciens de l'enquête.

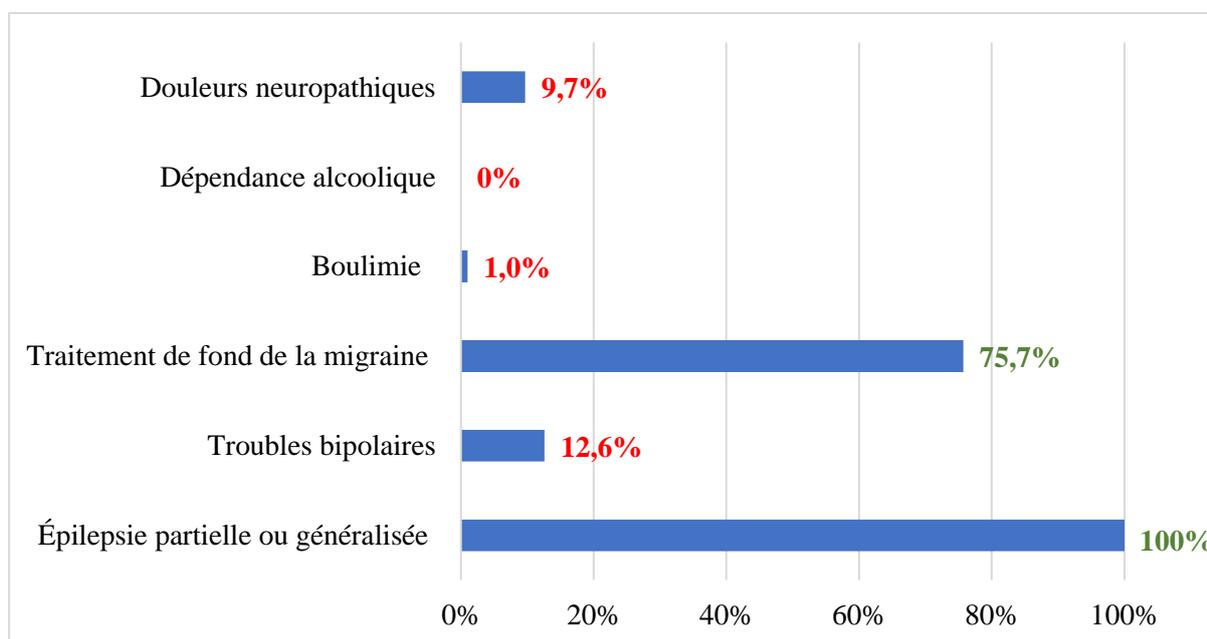


Figure 6 : Répartition des réponses en fonction des indications du topiramate (n=103)

2. Les risques du topiramate chez les enfants exposés in utero

Parmi les pharmaciens ayant répondu à l'enquête, la majorité connaissait le risque malformatif du topiramate (80,6%, n=83/103). Respectivement, 54 (52,4%) et 56 pharmaciens (54,4%) connaissaient ses risques fœtotoxiques et neurodéveloppementaux. Trois pharmaciens (2,9%) ne connaissaient pas les risques du topiramate chez les enfants exposés *in utero* (Figure 7).

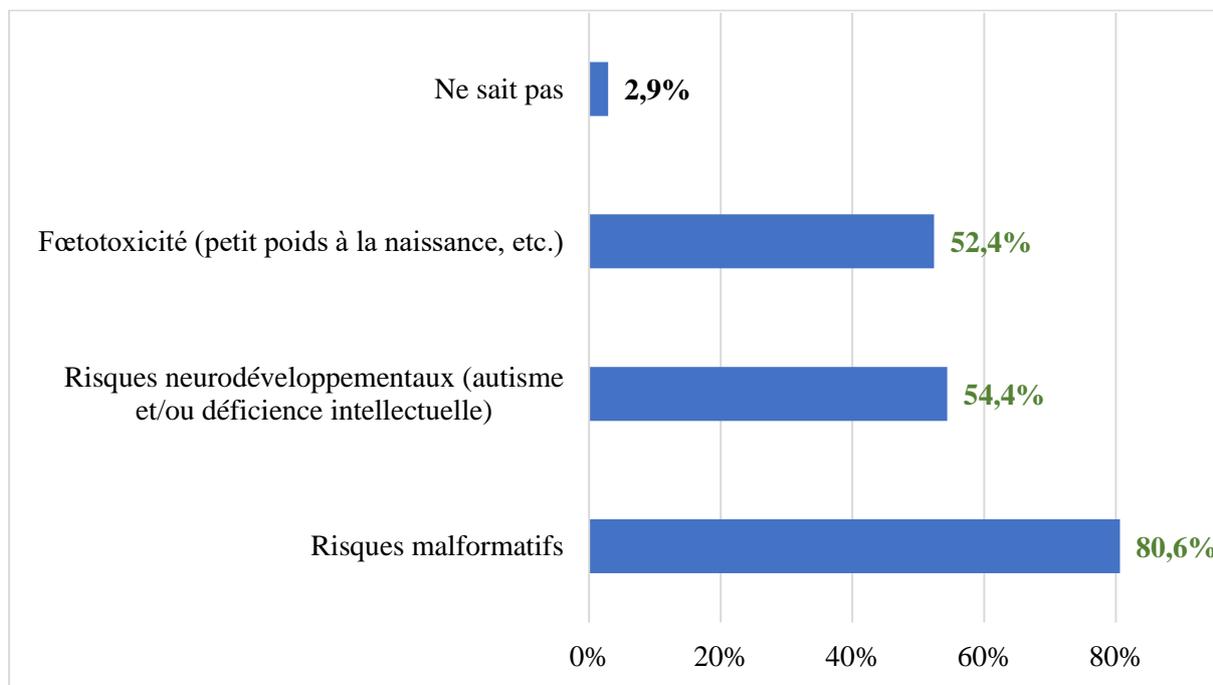


Figure 7 : Répartition des réponses en fonction des risques du topiramate (n=103)

Au total, un quart des pharmaciens (26,2%) ont sélectionné l'ensemble des risques pour l'enfant du topiramate chez les enfants exposés *in utero*. Les répondants ayant sélectionné uniquement les risques malformatifs représentent 18,4% (n=19), ceux ayant sélectionné uniquement les risques neurodéveloppementaux représentent 12,6% (n=13) et ceux ayant sélectionné les risques malformatifs et fœtotoxiques représentent 22,3% (n=23) (Figure 8).

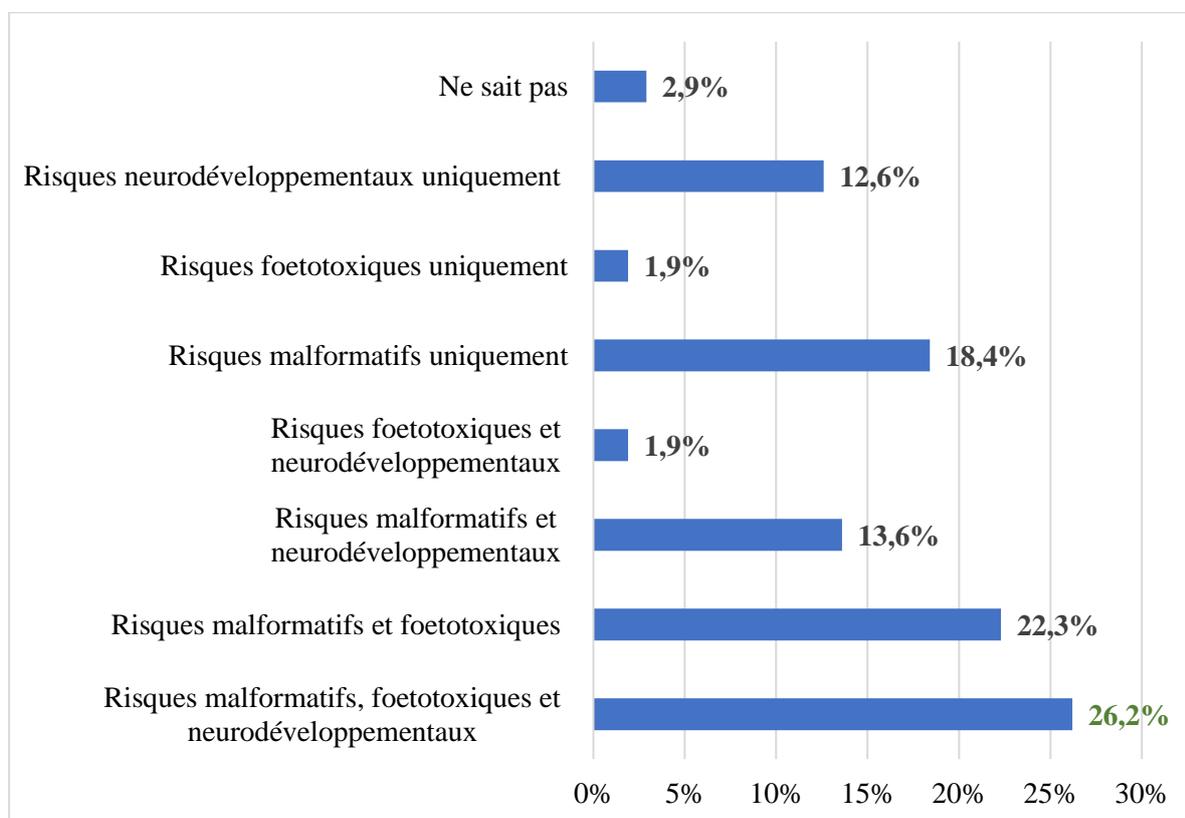


Figure 8 : Répartition des risques estimés par chaque pharmacien (n=103)

3. Moyen de contraception privilégié en cas de prise de topiramate par une patiente en âge de procréer

Une seule réponse était possible pour la question « *De par son effet inducteur enzymatique à des posologies supérieures à 200mg/j, le topiramate peut diminuer l'efficacité de la contraception. Parmi les moyens de contraception suivants, lequel doit être privilégié dans ce cadre ?* »

Environ la moitié des répondants pensent que le dispositif intra-utérin au cuivre doit être privilégié en cas de traitement par topiramate (45,6%, n=47/103). Par ordre décroissant, les pharmaciens privilégiaient : la méthode barrière (22,4%, n= 23), la pilule oestroprogestative (12,6%, n=13), la pilule progestative (9,7%, n=10), l'implant contraceptif (5,8%, n=6), le dispositif intra-utérin hormonal (1,9%, n=2) et les méthodes naturelles (1%, n=1). Enfin, un pharmacien a prononcé ne pas savoir la réponse ; cette même personne ne connaissait pas les changements des nouvelles modalités de prescription et de délivrance (Figure 9).

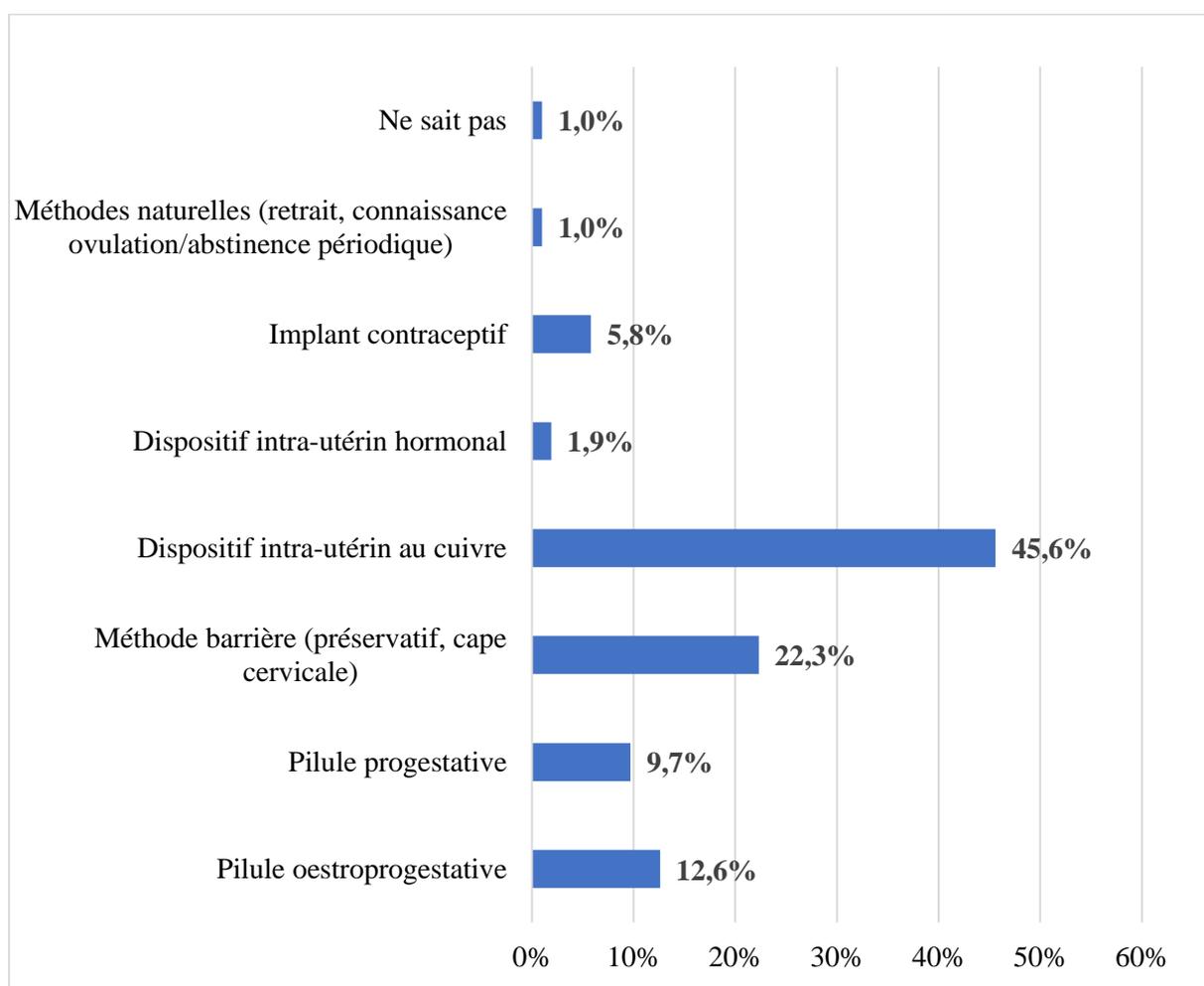


Figure 9 : Répartition des réponses en fonction du choix du moyen contraceptif privilégié avec la prise de topiramate (n=103)

C. Modifications des conditions de prescription et de délivrance

1. Praticiens autorisés à effectuer la prescription initiale annuelle du topiramate

Concernant la prescription initiale annuelle, deux praticiens sont autorisés à l'effectuer pour les patientes en âge de procréer :

- Le neurologue : réponse sélectionnée par tous les pharmaciens (n=103)
- Le pédiatre : réponse sélectionnée par 70,9% des pharmaciens (n= 73)

En ce qui concerne le psychiatre, le rhumatologue et le médecin généraliste, respectivement, 18,4% (n=19), 1,9% (n=2) et 1% des personnes (n=1) pensaient à tort que ces praticiens pouvaient effectuer la prescription initiale annuelle du topiramate (Figure 10). Au total, 59,2% des pharmaciens (n=61/103) ont répondu correctement à la question.

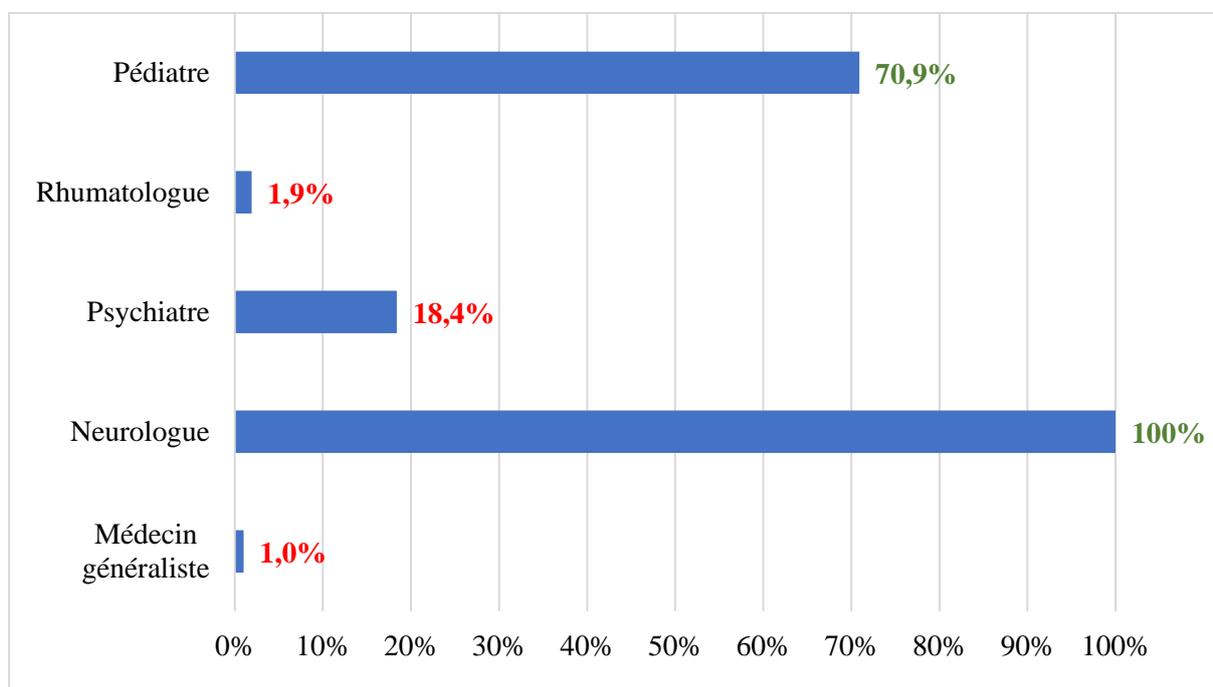


Figure 10 : Répartition des réponses en fonction des praticiens autorisés à effectuer la prescription initiale annuelle du topiramate (n=103)

2. Praticiens autorisés à effectuer le renouvellement du topiramate dans l'intervalle d'un an

La très grande majorité des pharmaciens ont sélectionné « médecin généraliste » comme praticien autorisé à renouveler le traitement (96,1%, n=99/103). Par ordre décroissant, les pharmaciens pensaient que le neurologue (89,3%, n=92), le pédiatre (72,8%, n=75), le psychiatre (55,3%, n=57) et le rhumatologue (41,7%, n=43) étaient autorisés à renouveler le traitement à base de topiramate (Figure 11). La fréquence des pharmaciens ayant répondu correctement à la question, c'est-à-dire ayant choisi toutes les réponses vraies, était de 39,8% (n=41/103).

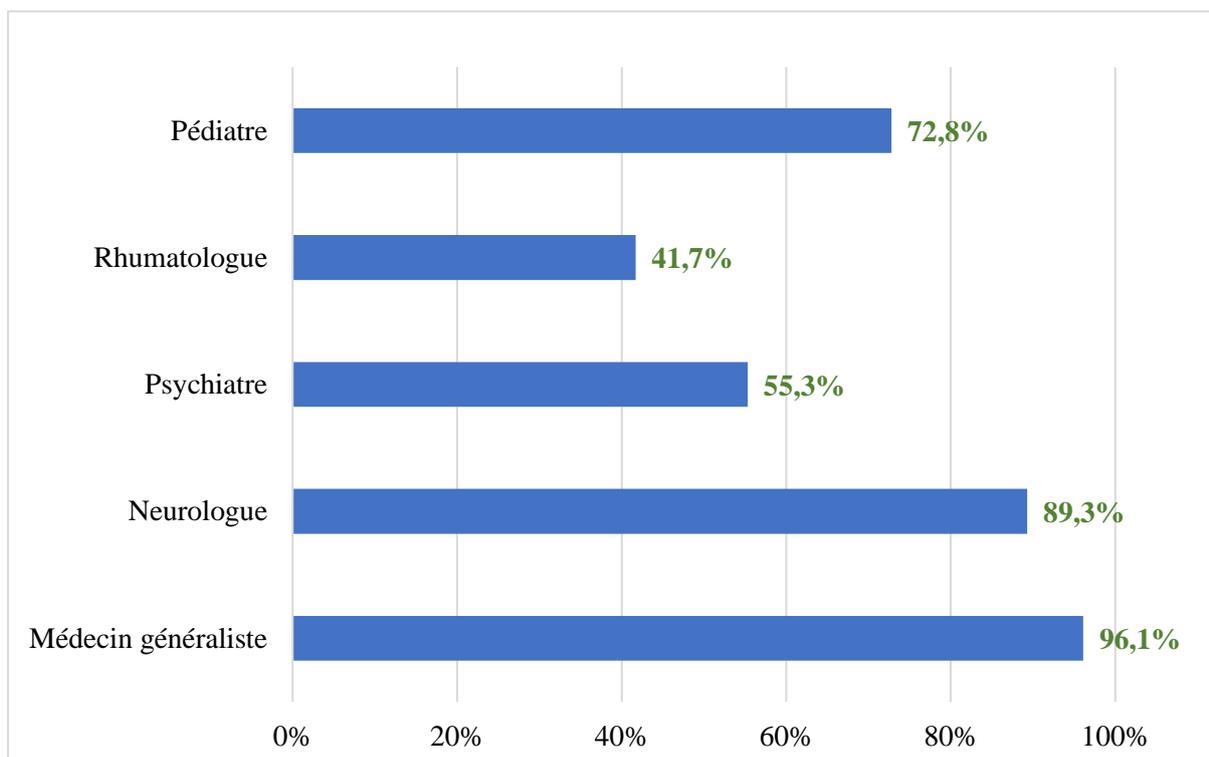


Figure 11 : Répartition des réponses en fonction des praticiens autorisés à effectuer le renouvellement du topiramate dans l'intervalle d'un an (n=103)

3. Documents obligatoires à présenter lors de la délivrance du topiramate en pharmacie

Parmi les pharmaciens ayant répondu à l'enquête : 93,3% (n=96/103) ont sélectionné l'ordonnance initiale annuelle de moins d'un an et 83,5% le formulaire annuel d'accord de soins complété et signé (n=86). Autant de répondants pensaient à tort qu'un dosage β -hCG et un carnet-patient devaient obligatoirement être présentés lors de la délivrance du traitement à base de topiramate (14,6%, n=15) (Figure 12). Soixante-trois répondants ont sélectionné correctement les deux réponses attendues, soit 61,2% des pharmaciens participant à l'enquête.

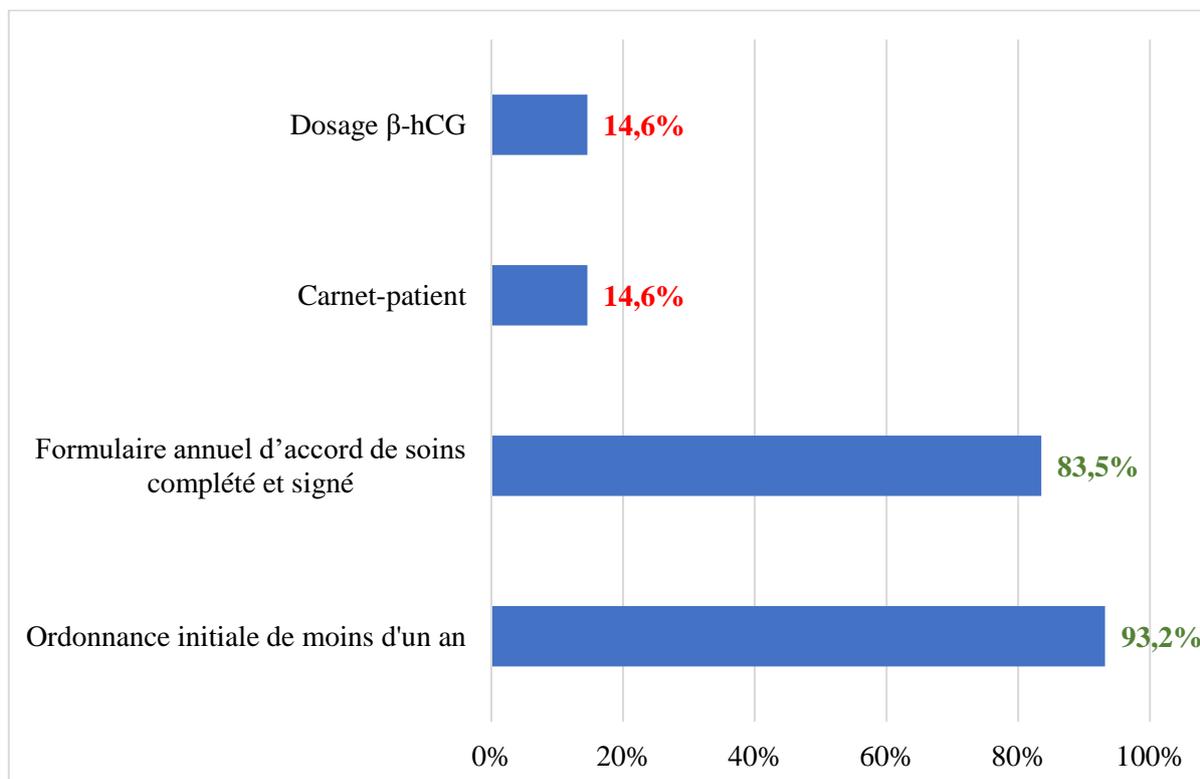


Figure 12 : Répartition des réponses en fonction des documents obligatoires à présenter lors de la délivrance du topiramate à la pharmacie (n=103)

D. La pratique personnelle

1. Délivrance du topiramate

Parmi les 103 répondants à l'enquête, 88,3% (n=91) affirment avoir déjà délivré du topiramate avant le 02/05/2023. La fréquence des pharmaciens ayant délivré le topiramate depuis le 02/05/2023 est de 66% (n=68).

Notons que les trois personnes ne connaissant pas les risques du topiramate ont délivré le traitement à base de topiramate après le 02/05/2023.

2. Connaissance et information sur les nouvelles modalités de prescription et de délivrance du topiramate

Soixante et onze pour cent des pharmaciens (n=73/103) avaient connaissance des changements de modalités de prescription et de délivrance. A noter que les trois personnes ne connaissant pas les trois risques du topiramate, n'avaient également pas connaissance des changements de modalités de prescription et de délivrance du topiramate. Le courrier ou la newsletter de l'ANSM (n = 29/73, 39,7%), la presse et les revues spécialisées (n=25, 34,2%) constituaient les principaux modes d'acquisition de l'information sur les changements des modalités de prescription et de délivrance. Environ 8,2% des pharmaciens (n=6) avaient été informés par d'autres professionnels de santé. Avec une proportion égale, les répondants étaient autant informés par l'Ordre des pharmaciens que par les enseignements de la Faculté (6,8%,

n=5). La fréquence des répondants ayant eu l'information grâce aux médias (presse, télévision, radio) était de 1,4% (n=1). Deux autres sources étaient citées (2,7%) : « Application Défimédoc » (n=1) et « Logiciel » (n=1) (Figure 13).

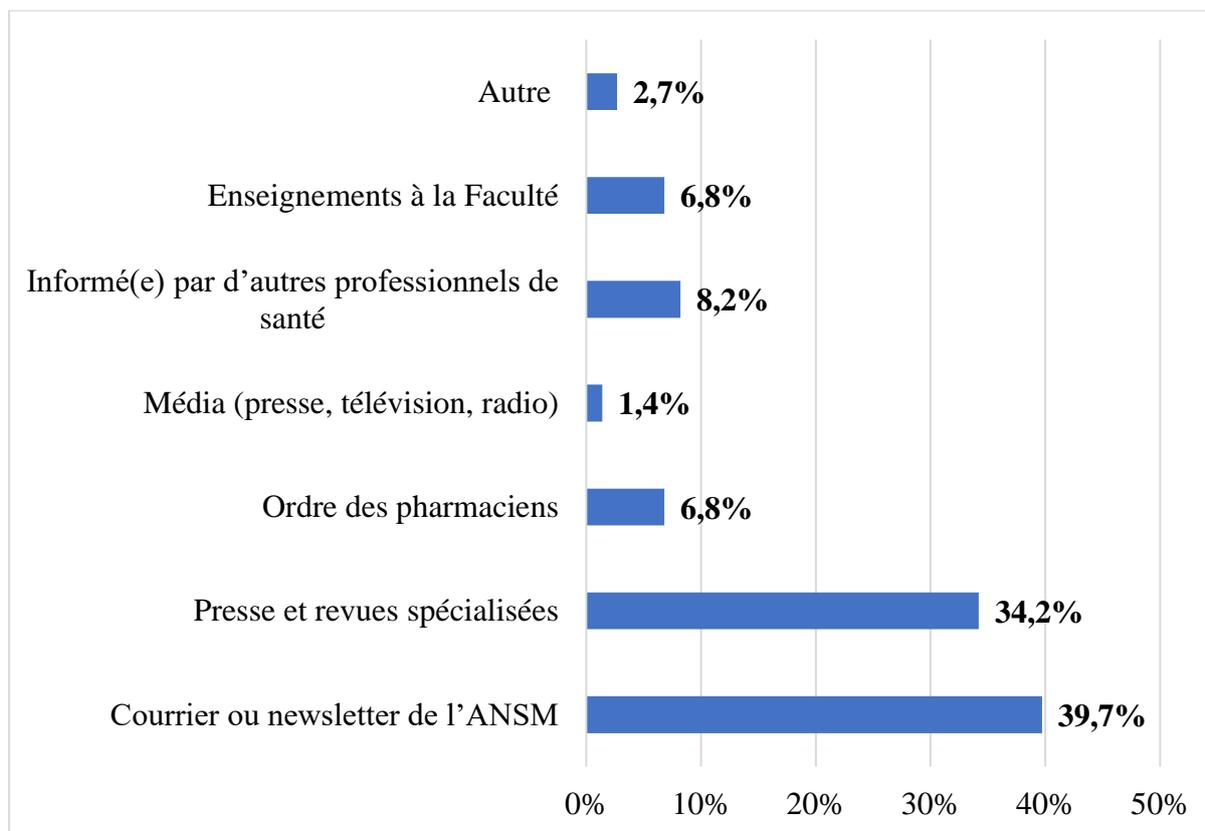


Figure 13 : Répartition des réponses en fonction du mode d'acquisition de l'information sur les nouvelles modalités de prescription et de délivrance du topiramate (n=73)

Plus de la moitié des pharmaciens connaissant les changements (67,1%, n= 49/73) ont informé leurs patientes en âge de procréer en cours de traitement des nouvelles modalités de prescription et de délivrance.

3. « Cas comptoir » issus de la pratique

Le cas suivant était proposé : « Une patiente vient aujourd'hui pour son traitement par topiramate 300 mg/j. Cette patiente a 30 ans et prend ce traitement depuis 10 ans pour une épilepsie. Dans les cas suivants, délivreriez-vous le traitement par topiramate (justifier votre réponse) ? »

a. Cas n°1

« La patiente n'est pas connue de la pharmacie. Elle n'a pas le formulaire annuel d'accord de soins ni l'ordonnance initiale annuelle. Elle affirme que c'est son traitement habituel. Elle a un dossier pharmaceutique sur lequel vous retrouvez une délivrance de topiramate le mois dernier. »

Dans ce cas, la majorité des pharmaciens ne délivrait pas le traitement (76,7%, n= 79/103) et seulement 23,3% d'entre eux le délivraient (n=24). Au total, 60 pharmaciens ont justifié leur

choix et/ou ont expliqué leurs démarches au comptoir pour le cas proposé (certains pharmaciens ont proposé plusieurs motifs) (Figure 14).

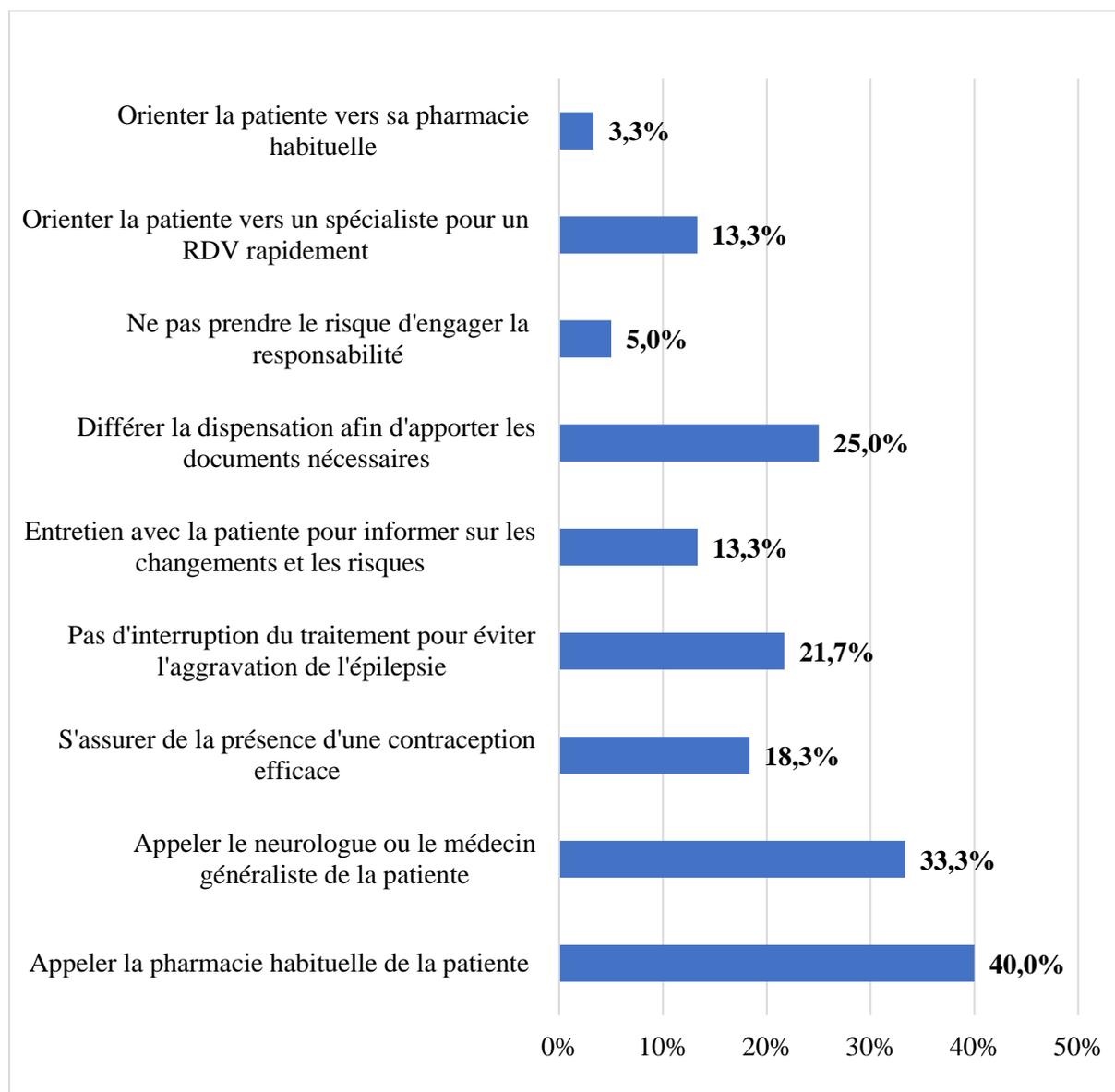


Figure 14 : Répartition des réponses en fonction de la démarche entreprise pour le cas n°1 (n=60)

Parmi les pharmaciens délivrant le traitement (n=24), 41,7% (n=10/24) contactaient la pharmacie habituelle pour vérifier la présence des documents obligatoires ; 37,5% (n=9) ne souhaitaient pas interrompre le médicament pour éviter la recrudescence des crises ; 25% (n=6) s'assuraient de la prise d'une contraception efficace. Un quart des pharmaciens (n= 6) délivrant le traitement n'avait pas expliqué leur démarche. Parmi ceux ne délivrant pas le traitement (n=79), 21,5% (n =17/79) contactaient le prescripteur de la patiente ; 19% (n=15) différaient la dispensation en demandant à la patiente d'apporter les documents nécessaires ; 17,7% (n=14) contactaient la pharmacie habituelle pour vérifier la présence des documents obligatoires. La fréquence des pharmaciens ne délivrant pas le traitement sans justifier la réponse était de 46,8% (n=37).

b. Cas n°2

« C'est une patiente habituelle. Elle présente uniquement l'ordonnance de renouvellement de son médecin généraliste. »

Dans ce cas, plus de la moitié des pharmaciens délivrait le médicament à la patiente (69,9%, n=72/103). Soixante-deux pharmaciens ont justifié leur choix et/ou expliqué leurs démarches au comptoir pour ce cas (certains pharmaciens ont proposé plusieurs explications) (Figure 15).

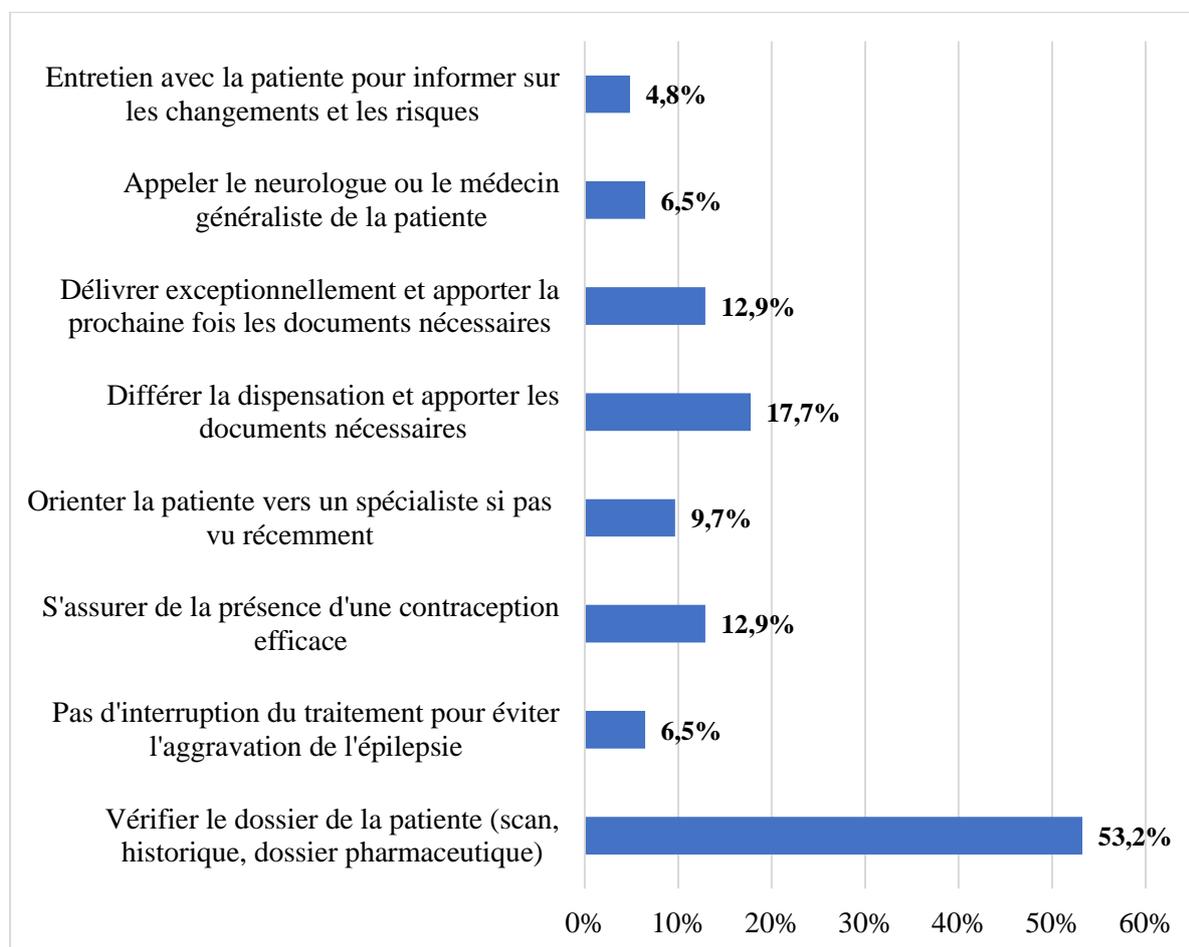


Figure 15 : Répartition des réponses en fonction de la démarche entreprise pour le cas n°2 (n=62)

Parmi les pharmaciens délivrants le traitement (n=72), 40,3% (n=29) vérifiaient le dossier de la patiente (historique des délivrances, scan de l'ordonnance initiale du neurologue et du formulaire annuel d'accord de soins, dossier pharmaceutique) ; 11,1% (n=8) délivraient exceptionnellement le médicament en demandant à la patiente d'apporter les documents à la prochaine délivrance ; 9,7% (n=7) s'assuraient de la prise d'une contraception efficace. La fréquence des pharmaciens délivrant le traitement sans justifier la réponse était de 36,1% (n=26). Parmi ceux ne délivrant pas le traitement (n=31), 35,5% (n=11) différaient la dispensation du traitement en attendant l'apport des documents obligatoires ; 12,9% (n=4) vérifiaient le dossier de la patiente (et délivraient si présence des documents). Environ la moitié des pharmaciens ne délivrant pas le traitement n'avait pas justifié la réponse (48,4%, n=15).

c. Cas n°3

« Elle utilise pour moyen de contraception les préservatifs. »

Dans ce cas, environ la moitié des répondants délivrait le traitement (51,5%, n=53). Seulement 43 répondants ont justifié leur choix et/ou ont expliqué leurs démarches au comptoir pour ce cas (certains pharmaciens ont proposé plusieurs explications) (Figure 16).

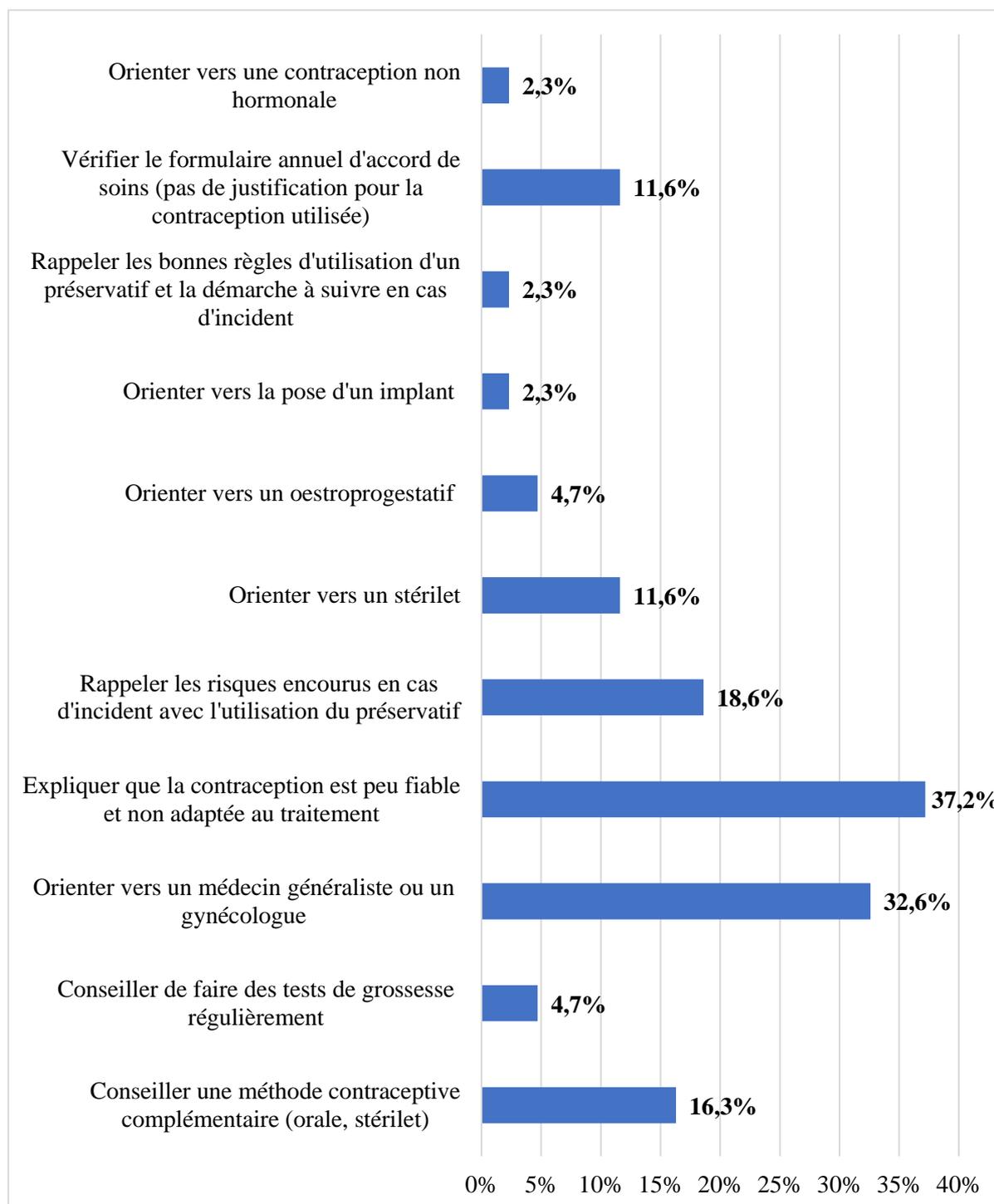


Figure 16 : Répartition des réponses en fonction de la démarche entreprise pour le cas n°3 (n=43)

Parmi les pharmaciens délivrant le traitement (n=53), 13,2% (n=7) orientaient la patiente vers un médecin généraliste ou un gynécologue pour réadapter la méthode contraceptive ; 9,4% (n=5) rappelaient les risques encourus en cas d'incident avec le préservatif ; 9,4% (n=5) vérifiaient uniquement le formulaire annuel d'accord de soins (sans autres justificatifs) ; 7,5% (n=4) conseillaient à la patiente d'associer au préservatif une autre méthode contraceptive.

Plus de la moitié des pharmaciens délivrant le traitement n'avaient pas expliqué leur démarche (56,6 %, n=30). Parmi ceux ne délivrant pas le traitement (n=50), 26% (n=13) expliquaient à la patiente que cette méthode contraceptive est peu fiable et n'est pas adaptée au traitement ; 14% (n=7) orientaient la patiente vers un médecin généraliste ou un gynécologue ; 6% (n=3) conseillaient à la patiente d'associer au préservatif une autre méthode contraceptive. La fréquence des pharmaciens ne délivrant pas le traitement sans justifier la réponse était de 60% (n=30).

Discussion

A. Données sociodémographiques

Selon les données démographiques de la région Nouvelle-Aquitaine du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens (CROP) au 1^{er} janvier 2022, 2695 pharmaciens titulaires étaient inscrits (section A). L'âge moyen était de 50,2 ans pour un *sex ratio* (H/F) de 0,72. Les pharmaciens adjoints inscrits (section D) étaient au nombre de 2680, avec un âge moyen de 44,5 ans et un sexe ratio 0,27.⁶⁰ Dans notre étude, l'âge moyen des pharmaciens (titulaires, adjoints ou non thésés) était de 37,7 ans (min-max 23 et 63), le *sex ratio* était de 0,56. En dépit de l'effectif de cette étude (n=103), notre échantillon ne semble pas tout à fait représentatif de l'ensemble des pharmaciens d'officine exerçant en Nouvelle-Aquitaine. En effet, la population de l'étude était plus jeune, avec une expérience du terrain et une formation parfois différentes de celles des pharmaciens plus âgés. La majorité des répondants exerçaient dans le département de la Vienne (40/103), conséquence de la méthode de diffusion du questionnaire. Par ailleurs, il faut noter la surreprésentation des pharmaciens exerçant dans une pharmacie de quartier (35%) ou rurale (35%) en comparaison aux pharmaciens exerçant en centre-ville (20,4%) ou dans un centre commercial (9,7%). Cela pourrait être dû au manque de temps pour répondre à l'enquête venant de pharmacies où le flux de patientèle est important ou encore à un manque d'effectif des équipes officinales.

B. Connaissances sur le topiramate et ses risques

L'épilepsie est une indication du topiramate très bien connue des pharmaciens d'officine, puisqu'elle a été identifiée par tous les répondants. L'indication « Traitement de fond de migraine » est, quant à elle, moins connue, sélectionnée par 75,7% des pharmaciens de l'enquête. Les indications « Troubles bipolaires » et « Douleurs neuropathiques » ont été cochées respectivement, par 12,6% et 9,7% des pharmaciens. L'hypothèse de l'utilisation du topiramate hors AMM peut expliquer la présence de ces deux dernières indications dans les réponses. La confusion des pharmaciens avec d'autres antiépileptiques peut également expliquer ces réponses. En effet, le valproate possède une AMM dans la prise en charge du trouble bipolaire et la prégabaline dans les douleurs neuropathiques.⁷ Dans une enquête réalisée auprès de pharmaciens d'officine (n=91) portant sur leurs connaissances sur l'acide valproïque, 98,9% des répondants connaissaient également l'indication dans l'épilepsie et 54,9% connaissaient l'indication dans les troubles bipolaires.⁶¹

A la question sur les risques du topiramate chez l'enfant exposé *in utero*, nous pouvons voir que 80,6% des pharmaciens connaissent les risques malformatifs. Plus précisément, nous

pouvons observer que 18,4% des pharmaciens n'ont sélectionné que les risques malformatifs. En effet, ce risque est mis en évidence dans la littérature scientifique depuis les études précliniques.⁶² Nous pouvons également noter que 12,6% des pharmaciens ont sélectionné uniquement les risques neurodéveloppementaux, ce qui pourrait correspondre aux pharmaciens se basant seulement sur le nouveau risque annoncé par les alertes sanitaires (ANSM, Ordre des pharmaciens, etc.). Les risques fœtotoxiques sont moins bien connus des pharmaciens dans cette étude malgré la littérature abondante sur le sujet.^{36,37} Notre étude souligne probablement un manque d'information de la part de certains pharmaciens mais aussi une communication insuffisante ou inadaptée des autorités sanitaires. La fréquence des pharmaciens connaissant les trois risques s'élève seulement à 26,2%. Dans l'enquête citée précédemment sur l'acide valproïque, les pharmaciens connaissaient bien le risque de malformations congénitales (89%) cependant le risque de troubles du spectre de l'autisme était moins connu (46,2%). A l'image de la conclusion de cette étude, un renforcement de la communication sur les risques liés à l'utilisation du topiramate est nécessaire pour sécuriser son utilisation.⁶¹

A propos du moyen contraceptif privilégié en association avec le topiramate à des doses supérieures à 200mg par jour, le dispositif intra-utérin (DIU) en cuivre était le plus choisi (45,6%). En effet, associé ou non au lévonorgestrel, il s'agit du moyen le plus sûr du fait que son observance est parfaite et de l'absence d'interaction médicamenteuse avec le topiramate. Plus de 20% des pharmaciens privilégiaient les méthodes barrières, probablement du fait de l'absence d'interaction médicamenteuse et de la facilité d'accès de cette méthode. Néanmoins, au vu de l'indice de Pearl et des difficultés en pratique, ces moyens de contraception n'apparaissent pas adaptés chez une patiente traitée par le topiramate. L'implant et la pilule progestative ont été privilégiés par, respectivement, 5,8% et 9,7%. Les données limitées à propos de la contraception progestative en association au topiramate peuvent expliquer ces chiffres. La communication concernant les méthodes contraceptives influencées ou non par les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques semble insuffisante. Une enquête auprès de 42 neurologues brésiliens a été menée du 2 février au 30 juin 2015 afin d'évaluer leurs connaissances en matière de conseil contraceptif pour les femmes sous antiépileptiques. Au total, 95% des participants avaient déclaré que l'utilisation de certaines méthodes contraceptives étaient contre-indiquées à cause d'un risque d'interaction médicamenteuse. Environ 81% des participants précisaient qu'un DIU en cuivre pouvait être prescrit quel que soit l'antiépileptique utilisé (dont le topiramate).⁶³ Par ailleurs, les moyens de contraception considérés comme efficaces en cas de traitement par topiramate ne sont pas clairement définis dans les documents destinés aux pharmaciens d'officine (lettre aux professionnels de santé ou fiche d'aide à la dispensation), cet aspect pouvant alors contribuer à une certaine méconnaissance sur ce sujet.

C. Connaissances sur les modifications des conditions de prescription et de délivrance du topiramate

Alors que le neurologue est identifié comme l'un des principaux professionnels de santé pouvant effectuer la prescription initiale annuelle de topiramate, le pédiatre était oublié par un tiers des répondants. Certains pharmaciens pensaient à tort que le psychiatre pouvait initier ce traitement (18,4%) mais il s'agissait en partie des répondants ayant sélectionné précédemment l'indication « Troubles bipolaires ». Dans notre étude, un peu plus de la moitié des pharmaciens ont sélectionné les deux bonnes réponses (neurologue et pédiatre), ce qui paraît relativement faible. La plupart des pharmaciens (96,1%) ont compris que le médecin généraliste intervenait uniquement dans le renouvellement du traitement chez les patientes en âge de procréer mais moins de la moitié des répondants ont sélectionné toutes les bonnes réponses (39,80%). La notion de renouvellement par « tout médecin » n'est donc pas connue par tous les pharmaciens. Dans une enquête réalisée en 2017-2018 auprès de pharmaciens d'officine (n=122) sur la délivrance des rétinoïdes pour l'acné juvénile⁶⁴, 92% des pharmaciens précisaient que seul le dermatologue était autorisé à initier l'isotrétinoïne et 33% connaissaient les médecins autorisés à effectuer le renouvellement de ce médicament, alors que les mesures de minimisation des risques ont débuté en 1997 pour l'isotrétinoïne (soit 20 ans après l'enquête citée) et n'ont pas cessé d'évoluer jusqu'à 2017. Les nouvelles modalités de délivrance du topiramate sont assez récentes, et nous aimerions faire l'hypothèse que le niveau d'information des pharmaciens augmentera avec le temps, après plusieurs alertes sanitaires. Mais il est évident qu'une amélioration des moyens de communication auprès des pharmaciens d'officine est nécessaire à l'amélioration de ces connaissances.

Si nous observons de plus près les réponses concernant les documents obligatoires à présenter lors de la délivrance du topiramate chez la femme en âge de procréer : 93,2% et 83,5% des pharmaciens savaient, respectivement, qu'une ordonnance initiale de moins d'un an et qu'un formulaire annuel d'accord de soins complété et signé étaient nécessaires. Cependant, nous observons une fréquence de 61,2% de pharmaciens ayant sélectionné uniquement les deux bonnes réponses, ce qui semble assez moyen. Plusieurs médicaments tératogènes disposent de règles strictes de prescription et de délivrance. Nous pouvons citer les rétinoïdes (prescription initiale par un spécialiste, accord de soins et de contraception, dosage β -hCG négatif, carnet patiente), l'acide valproïque (prescription initiale par un spécialiste, accord de soins) ou encore le mycophénolate (prescription initiale hospitalière, accord de soins signé).⁶⁵ Il existe donc une complexité de dispositions réglementaires selon le médicament délivré avec des conditions de prescription et de délivrance différentes d'un médicament à l'autre pouvant être un frein à la mémorisation et donc entraîner une confusion entre les réglementations. Les pharmaciens ont reçu tout de même une fiche d'aide à la dispensation de la part des autorités sanitaires avec les

documents obligatoires à présenter au comptoir [Annexe 4]. Il aurait été intéressant de créer un dépliant résumant les informations essentielles et nécessaires à la délivrance des médicaments tératogènes chez la patiente en âge de procréer.

D. Pratique personnelle

La fréquence des pharmaciens ayant connaissance des changements réglementaires s'élève environ à 71%. Notre enquête a été effectuée moins d'un an après l'envoi par l'ANSM de la lettre d'informations aux professionnels de santé expliquant tous les changements. Cela est assez récent pour les pharmaciens, les connaissances ne sont pas tout à fait maîtrisées. De plus, nous avons vu auparavant que beaucoup de pharmaciens ne connaissaient pas tous les risques du topiramate ni les nouvelles conditions de prescription et de délivrance. Il aurait été intéressant de connaître leur ressenti sur les freins à cette méconnaissance. Il est certainement possible que certains pharmaciens aient découvert les nouvelles règles avec notre enquête. Une enquête nationale multicentrique a été effectuée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) auprès d'un échantillon de pharmacies d'officine afin d'évaluer le niveau de respect des modalités de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne *per os* chez la patiente en âge de procréer. Parmi les réponses reçues (n=360), 13 % des pharmaciens ont dit ne pas connaître le Programme de Prévention de la Grossesse (PPP) et 45 % n'ont jamais reçu d'information sur ce programme.⁶⁶ Pour notre enquête, il est donc possible que les pharmaciens n'aient pas été assez alertés par ces changements. De plus, le PPP n'a pas été complètement mis en place (matériel éducatif : guide ou carnet patiente, guide pour les professionnels de santé etc.).

Si nous analysons les moyens d'acquisition de l'information sur les changements de modalités de prescription et de délivrance, les courriers de l'ANSM arrivent en première position (39,7%) suivis par la presse et revues spécialisées (34,2%) et l'information par d'autres professionnels de santé (8,2%). Dans l'enquête citée précédemment sur l'acide valproïque, les modes d'information par lesquels la majorité des pharmaciens ont appris les changements étaient également les courriers de l'ANSM, suivis par le logiciel professionnel et la presse et revues spécialisées.⁶¹ Ainsi, nous pouvons dire que le rôle de l'ANSM est primordial dans la communication des alertes sur les mesures de minimisation des risques du topiramate et d'autres molécules tératogènes. Il s'agit d'un acteur public important dans la sécurité et veille sanitaire. Près de 34% des pharmaciens ont obtenu l'information par la presse et revues spécialisées montrant l'intérêt à l'actualité pharmaceutique. Celle-ci évolue en permanence, le topiramate en est une excellente preuve et le pharmacien a le devoir d'actualiser ses connaissances (*Art. R. 4235-11 du CSP*).⁶⁷ L'information par d'autres professionnels est aussi

importante, montrant la coopération entre eux pour mieux prendre en charge les patients. Les enseignements à la Faculté ont permis d'informer certains jeunes pharmaciens (thésés ou non) ayant participé à l'enquête (6,8%, n=5). L'ordre des pharmaciens joue un rôle moins marquant pour la transmission d'information sur l'actualité (6,8%). Aucun pharmacien n'a cité les CRPV comme source d'information. Il est dommage que les CRPV ne soient pas plus sollicités. Cette source est probablement moins connue des pharmaciens. Elle joue pourtant un rôle essentiel étant donné ses compétences en termes d'exposition médicamenteuse pendant la grossesse et de son activité de conseil auprès des équipes officinales. Les coordonnées de chaque CRPV en France sont disponibles sur le site de l'ANSM.⁶⁸

Seulement 67,1% des pharmaciens ont informé leurs patientes en âge de procréer en cours de traitement par topiramate des changements. Les freins à ce manque de communication auprès des patientes mériteraient d'être investigués. Nous pouvons émettre plusieurs hypothèses : un manque de temps de la part du pharmacien (il est pourtant de son devoir d'alerter les patients sur ces informations importantes) ; un manque de temps de la part des patientes ou des patientes réservées qui ne communiquent pas ; un oubli de la part du pharmacien ou un manque de connaissances sur le sujet ; l'absence de femmes en âge de procréer à la pharmacie sous topiramate. Une étude danoise publiée en 2023 visait à étudier l'impact du PPP et la sensibilisation à la tératogénicité du valproate chez les professionnels de la santé (pharmaciens (n=98) majoritairement officinaux, médecins généralistes et spécialistes (n=91)).⁶⁹ La majorité des pharmaciens a distribué du valproate et fourni des informations sur le valproate aux femmes en âge de procréer une fois par mois ou moins ; 20,4 % des pharmaciens n'ont jamais fourni d'informations aux femmes en âge de procréer sur le valproate. De plus une majorité de pharmaciens (78,6 %, n=77) étaient conscients de l'effet tératogène du valproate et 15,3 % des personnes n'étaient pas informées. La majorité des pharmaciens ont justifié cela par un manque de disponibilité et/ou de sensibilisation à ces mesures. De plus, selon eux, la discussion du sujet d'une éventuelle grossesse était souvent considérée comme une question d'ordre privé, la situation n'est pas toujours adaptée pour en discuter au comptoir de la pharmacie. De même, les prescripteurs ont déclaré que le traitement des lettres d'information, des guides, des cartes-patients et des formulaires annuels d'accord de soin prenait du temps, avec pour conséquence un temps dédié moindre pour la consultation. Parmi les pistes d'amélioration, une alerte au sein du logiciel de dispensation a été évoquée par les pharmaciens dans cette étude. En sus, ils ont également déclaré que d'autres campagnes de sensibilisation devraient être effectuées pour répéter les informations importantes sur le PPP. Ces améliorations proposées pourraient être une solution concernant le topiramate. Par ailleurs, à l'image du valproate ou de l'isotrétinoïne, un QR code pourrait être apposé sur les boîtes des spécialités contenant du topiramate,

renvoyant les patientes vers un lien et/ou des vidéos pédagogiques afin de simplifier l'accès aux informations du PPP et de prévenir les risques de ces médicaments pendant la grossesse.^{70, 71}

Les pharmaciens de l'enquête étaient confrontés à plusieurs situations susceptibles de se présenter au comptoir.

Le 1^{er} cas proposé concernait une femme non connue de la pharmacie avec seulement un dossier pharmaceutique. Plus de trois quarts des pharmaciens refusaient de délivrer le traitement, en accord avec les recommandations actuelles. Certains pharmaciens délivrant le traitement évoquaient la problématique du refus de délivrance, aux effets néfastes pour une épilepsie équilibrée avec le traitement si la patiente interrompt brutalement son médicament. La plupart des pharmaciens, justifiant leur démarche, proposaient d'appeler le spécialiste ou la pharmacie habituelle de la patiente, afin de vérifier l'existence des documents obligatoires signés. Cela montre l'importance pour les pharmaciens de sécuriser leur dispensation. Il est important d'échanger tout de même avec le prescripteur car le pharmacien n'a pas accès aux courriers de liaison provenant des médecins spécialistes. Il aurait été intéressant de développer un « réseau » de communication entre les médecins et les pharmaciens. Les réseaux de santé se développent aujourd'hui notamment avec « Mon Espace Santé » en France et divers outils visant à faciliter et améliorer le partage des données de santé entre les professionnels de santé. Une étude transversale a été réalisée auprès de pharmaciens et médecins généralistes en Fédération Wallonie Bruxelles (n=609).⁷² Cette étude avait pour objectif de connaître les attentes des pharmaciens et médecins généralistes sur l'échange des données médicales au travers d'un réseau de santé. Les pharmaciens et médecins généralistes interrogés étaient, en général, favorables aux réseaux de santé afin de faciliter la communication, l'échange de données de santé lorsque cela répond à un besoin spécifique dans la prise en charge du patient : 93% des pharmaciens souhaiteraient accéder au résumé du dossier patient et 62% des omnipraticiens étaient favorables à son partage avec le pharmacien et pensent que cela améliorerait leur collaboration. Ce moyen aurait pu permettre aux pharmaciens d'accéder au dossier du patient afin de retrouver son historique médical et notamment la présence ou non des documents obligatoires. « Mon Espace Santé », accessible aujourd'hui depuis janvier 2022, est un espace numérique qui permet de stocker des données de santé de manière sécurisée et est accessible par le patient et les professionnels de santé. Cette solution n'a été proposée par aucun pharmacien car cet outil n'est pas encore utilisé par tous les professionnels de santé, son déploiement est toujours en cours. Le recours à cet espace aurait pu dans ce cas constituer une approche pour consulter ces documents obligatoires et accéder aux données des consultations médicales.⁷³

En ce qui concerne le 2^e cas, la patiente connue de l'officine, a présenté seulement une ordonnance de renouvellement de médecin généraliste. Or l'ordonnance initiale du spécialiste

(datant de moins d'un an) et le formulaire annuel d'accord de soins doivent être présentés en même temps que la prescription rédigée par le médecin généraliste pour pouvoir délivrer le topiramate à une femme en âge de procréer. La majorité des pharmaciens de l'enquête délivrait (environ 70%) le traitement ce qui n'est pas en accord avec la réglementation. Cependant, parmi eux, la grande majorité sécurisait la dispensation en vérifiant la présence des documents obligatoires dans le dossier informatique de la patiente. Aujourd'hui, les pharmacies possèdent un logiciel de gestion officinale, permettant de stocker les données de patients avec notamment les documents scannés. Il aurait été intéressant de connaître la démarche des répondants s'il n'y avait eu aucun document présent sur le logiciel. Les pharmaciens sont des professionnels avec lesquels les patients entretiennent un lien étroit car ce sont des professionnels de santé de proximité. Les patients sont aujourd'hui 84 % à se rendre systématiquement dans la même pharmacie.⁷⁴ Pour une personne non connue de l'officine (cas n°1), la majorité des pharmaciens auront une vigilance accrue sur la délivrance du médicament. Beaucoup de pharmaciens délivraient le traitement après avoir engagé un dialogue avec la patiente sur les risques du topiramate pendant la grossesse et surtout autour de l'utilisation d'une contraception.

Le cas n°3 était dédié à l'utilisation de la contraception en association avec le topiramate. La patiente utilisait uniquement des préservatifs. La notion de « contraception efficace » n'est pas bien définie par les pharmaciens, la moitié acceptait de délivrer le traitement seulement avec cette méthode. La plupart des pharmaciens expliquaient à la patiente l'importance de consulter un médecin afin de revoir la méthode de contraception. Ils ont pris l'initiative d'engager un dialogue pour expliquer le risque de cette méthode si elle est utilisée seule. Nous pouvons remarquer également que certains pharmaciens, dans les cas n°1 et n°2, s'assuraient de la bonne utilisation d'une contraception. Dans l'étude danoise précédemment citée sur le PPP du valproate ⁶⁹, lors de la dispensation du valproate, les pharmaciens (n=98) ont le plus souvent fourni des informations sur l'importance d'une contraception efficace (32,7%) et ont conseillé aux patientes de contacter leur prescripteur s'ils soupçonnaient une grossesse (38,8%). Une enquête anonyme publiée en 2010 a été réalisée auprès des internes en médecine en soins primaires dans un centre médical universitaire urbain à Chicago aux Etats-Unis (n=110).⁷⁵ Elle portait sur leurs connaissances sur les médicaments tératogènes potentiels et les taux d'échec de la contraception. La plupart des répondants (87,6 %) ont estimé qu'il était de la responsabilité du médecin généraliste de fournir une contraception. A propos des méthodes contraceptives les moins fiables à associer avec un médicament tératogène, seulement 52,7% des répondants ont sélectionné le préservatif masculin et 10% le préservatif féminin. Dans cette étude, l'auteur a conclu à un manque de connaissances suffisantes pour conseiller une contraception efficace afin de prévenir l'exposition fœtale à ces médicaments. Une campagne de sensibilisation ou des formations doivent être mises en place afin d'améliorer les connaissances des prescripteurs, des

pharmaciens, des patientes en âge de procréer ainsi que leurs partenaires sur la nécessité pour les femmes sous médicaments tératogènes (notamment le topiramate) de prendre un contraceptif efficace. Le conseil en contraception, par un professionnel de santé, est donc primordial. En cas de projet ou de suspicion de grossesse, le pharmacien doit orienter la patiente vers son spécialiste.

Conclusion

Le topiramate est un médicament connu pour ses effets tératogènes et fœtotoxiques *in utero*. Des études récentes ont mis en évidence de nouveaux risques neurodéveloppementaux chez l'enfant exposé pendant la grossesse. Dans ce contexte, des changements de modalités de prescription et de délivrance ont été mis en place chez les patientes en âge de procréer traitées par topiramate dans le cadre d'un programme de préventions de grossesses. Le pharmacien joue un rôle prépondérant dans la sécurisation de la dispensation des médicaments à l'officine. Il a le devoir de rappeler les bénéfices et les risques associés à la prise d'un médicament, en particulier des médicaments tératogènes tels que le topiramate et de refuser une délivrance, dans l'intérêt du patient. Notre enquête a mis en évidence une vigilance accrue des pharmaciens pour sécuriser la dispensation, avec un retour au médecin si nécessaire. Cependant, les connaissances sur les risques du topiramate, l'utilisation d'une contraception efficace en association avec un antiépileptique tératogène et les modifications des conditions de délivrance ne sont pas tout à fait maîtrisées. La mise en place d'un entretien avec la patiente en âge de procréer traitée par un médicament à risque pendant la grossesse est indispensable afin de s'assurer de la compréhension du traitement, des risques encourus et de l'intérêt de la contraception dans cette situation. Il est donc primordial de poursuivre la communication à propos des dangers du topiramate et des nouvelles modalités de délivrance. Plusieurs outils de communication pourraient être utilisés afin de poursuivre la sensibilisation des professionnels de santé aux risques du topiramate et à ses nouvelles modalités de prescription et délivrance, en particulier la distribution de guides à destination des professionnels de santé, un dépliant officiel résumant l'ensemble des modalités de délivrance de ces médicaments et/ou la mise en place de formations obligatoires dans le cadre du dispositif de développement professionnel continu. Une utilisation plus optimale de « Mon Espace Santé » pourrait également constituer une approche complémentaire afin de mieux sécuriser la dispensation par le pharmacien.

Liste des annexes

Annexe 1



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Septembre 2022

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Médicaments contenant du topiramate (EPITOMAX® et génériques) : modification des conditions de prescription et de délivrance.

Information destinée aux spécialistes en neurologie, pédiatrie, psychiatrie, médecins généralistes, gynécologues, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, centres de traitement et de prise en charge de la douleur, centres de Protection Maternelle et Infantile (PMI), pharmaciens hospitaliers et officinaux.

Madame, Monsieur, Chères Consœurs, Chers Confrères,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et afin de limiter les risques liés à l'exposition au topiramate pendant la grossesse, **les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments sont modifiées pour les enfants et adolescents de sexe féminin, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes**, comme suit :

- **prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou pédiatrie**
- **renouvellement possible par tout médecin dans l'intervalle**
- **signature par la patiente d'un accord de soins lors de la prescription initiale, puis tous les ans**
- **délivrance conditionnée à la présentation de l'accord de soins co-signé par la patiente et le neurologue/ou le pédiatre.**

Ces modifications entrent en vigueur à compter du **2 novembre 2022 pour les initiations de traitement et du 2 mai 2023 pour les traitements en cours.**

Il est important d'inviter dès à présent les patientes concernées à prendre rendez-vous chez un spécialiste en neurologie ou en pédiatrie.

Contexte

Les résultats d'une étude épidémiologique menée chez les enfants exposés aux antiépileptiques *in utero* dans la population scandinave, publiés le 31 mai 2022 dans la revue JAMA Neurol^[1], mettent en évidence un risque de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont la mère atteinte d'épilepsie a été exposée au topiramate en monothérapie durant sa grossesse, par rapport à ceux dont la mère atteinte d'épilepsie n'a pas été exposée à un traitement antiépileptique durant sa grossesse.

L'extrapolation des résultats de cette étude à la population française permet d'estimer :

- **Un risque de survenue de troubles du spectre autistique** qui se situe entre 2 et 6%*
- **Un risque de survenue d'une déficience intellectuelle** qui se situe entre 1 et 8%*.

De plus, le topiramate est un **médicament tératogène** exposant, en cas de grossesse, à un **risque élevé de malformations majeures multiplié par 3**, dont des fentes labiales et palatines, des hypospadias et des microcéphalies. Selon les dernières études, le risque observé de malformations majeures s'élève jusqu'à 8,2%^[2].

Pour rappel, le traitement par topiramate pendant la grossesse ainsi que chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive hautement efficace :

- est contre-indiqué dans la prophylaxie de la migraine,
- est contre-indiqué dans l'épilepsie sauf en cas de nécessité absolue,
- est contre-indiqué dans toute autre situation hors de l'autorisation de mise sur le marché.

En conséquence de cette modification :

- les laboratoires titulaires et exploitants de spécialités à base de topiramate mettent à disposition des prescripteurs des formulaires d'accord de soins ;
- les neurologues ou pédiatres prescripteurs doivent signer ce formulaire d'accord de soins et le faire signer par leurs patientes (ou leurs représentants légaux**) annuellement :
 - o à compter du 2 novembre 2022 pour toute initiation de traitement par topiramate ;

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

- à compter du 2 mai 2023 pour les traitements en cours ;
- les prescripteurs doivent informer leurs patientes et s'assurer qu'elles ont compris les risques de malformations et le potentiel risque de troubles neurodéveloppementaux avec les médicaments à base de topiramate ;
- à compter du 2 novembre 2022 pour les initiations de traitement et du 2 mai 2023 pour les traitements en cours, les pharmaciens doivent vérifier que la prescription initiale annuelle a été effectuée par un pédiatre ou un neurologue et que l'accord de soins a été recueilli avant de dispenser le traitement ;
- **tous les médecins doivent informer systématiquement et à intervalle régulier les patientes traitées par topiramate (ou leurs représentants légaux**), quels que soient leur âge et l'indication concernée, et s'assurer de leur bonne compréhension quant aux risques malformatifs et au risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux pour leur futur enfant en cas de grossesse.**

Formulaire annuel d'accord de soins et fiche d'aide à la dispensation :

Les documents suivants seront mis à disposition des professionnels de santé (ils seront prochainement adressés aux professionnels de santé concernés et ils seront également téléchargeables sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>) et de la base de données publique des médicaments (base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr) ainsi que sur les sites des laboratoires commercialisant des médicaments à base de topiramate :

- Pour les prescripteurs : formulaire annuel d'accord de soins.
- Pour les pharmaciens : fiche d'aide à la dispensation.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>. Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation des spécialités à base de topiramate, vous pouvez vous adresser aux laboratoires concernés (voir tableau ci-dessous) :

Dénomination	Titulaire / Exploitant
EPITOMAX® 15 mg, gélule EPITOMAX® 25 mg, gélule EPITOMAX® 50 mg, gélule EPITOMAX® 50 mg, comprimé pelliculé EPITOMAX® 100 mg, comprimé pelliculé EPITOMAX® 200 mg, comprimé pelliculé	JANSSEN-CILAG Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 25 50 75 DROM-COM Tél : 01 55 00 40 03 Email : medisource@its.inj.com
TOPIRAMATE ACCORD 25 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ACCORD 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ACCORD 100 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ACCORD 200 mg, comprimé pelliculé	ACCORD HEALTHCARE Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 03 20 40 17 70 (touche 2)
TOPIRAMATE ARROW LAB 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ARROW LAB 100 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE ARROW LAB 200 mg, comprimé pelliculé	ARROW GENERIQUE Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 72 71 63 97
TOPIRAMATE BGR 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE BGR 100 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE BGR 200 mg, comprimé pelliculé	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 970 109
TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE SANDOZ 100 mg, comprimé pelliculé	SANDOZ Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 455 799 Email : informed.france@sandoz.com
TOPIRAMATE VIATRIS 50 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE VIATRIS 100 mg, comprimé pelliculé TOPIRAMATE VIATRIS 200 mg, comprimé pelliculé	VIATRIS SANTE Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 12 35 50

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

2

[1] Bjørk M.-H. et al., 2022. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability, *JAMA Neurol.* 2022;79(7):672-681.

[2] ANSM – Rapport – Anti-épileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux – Avril 2019 / <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/29/20201029-rapport-antiepileptiques-grossesse-avril-2019-synthese-v2-pdf-2019-07-04.pdf>

* Ces valeurs doivent être considérées avec prudence compte-tenu des limites de l'extrapolation de ces résultats scandinaves aux données françaises.

** Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

FORMULAIRE ANNUEL D'ACCORD DE SOINS

Formulaire annuel d'accord de soins destiné aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants et pour lesquelles un traitement par une spécialité à base de topiramate est envisagé ou en cours :

EPITOMAX® et ses génériques

- Chez les patientes pour lesquelles un traitement par topiramate est envisagé, ce traitement ne peut être initié et renouvelé annuellement que par des spécialistes neurologues ou pédiatres. Dans l'intervalle d'un an, le traitement peut être renouvelé par tout médecin.
- Ce formulaire est remis par un médecin spécialiste neurologue ou pédiatre. Il concerne les filles, adolescentes et les femmes en âge d'avoir des enfants (ou leur représentant légal*) pour lesquelles un traitement par topiramate est envisagé ou pour lesquelles un traitement par topiramate est déjà en cours pour l'une des deux indications suivantes : **l'épilepsie ou la prophylaxie de la migraine.**
- Ce formulaire vise à s'assurer que toutes les informations et les risques relatifs à l'utilisation du topiramate pendant la grossesse ont bien été expliqués à la patiente (et/ou son représentant légal*) et ont bien été compris.
- Il doit être complété (parties A et B) et signé par le médecin spécialiste neurologue ou pédiatre et la patiente (ou son représentant légal*) :
 - à l'initiation du traitement,
 - puis chaque année,
 - et quand une femme envisage une grossesse, ou est enceinte.
- Un exemplaire complété et signé :
 - sera conservé et archivé par le médecin spécialiste neurologue ou pédiatre (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier de la patiente),
 - sera conservé par la patiente (ou son représentant légal*),
 - une copie sera transmise au médecin traitant.
- **Ce formulaire signé devra impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament avec l'ordonnance du neurologue ou du pédiatre.**

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du produit et notice) sont consultables sur la base de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Des documents complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse URL suivante : www.ansm.sante.fr et sur les sites internet des laboratoires commercialisant des spécialités à base de topiramate.

Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec les associations de patients, les sociétés savantes et les laboratoires commercialisant des médicaments à base de topiramate qui en assurent la diffusion.

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

FORMULAIRE ANNUEL D'ACCORD DE SOINS

Formulaire annuel d'accord de soins destiné aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants et pour lesquelles un traitement par une spécialité à base de topiramate est envisagé ou en cours :

EPITOMAX® et ses génériques

A

À remplir et signer par le médecin spécialiste

Nom et prénom de la patiente :
Nom et prénom de son représentant légal* (si applicable) :

Je confirme que la patiente susmentionnée a besoin de topiramate car : OUI
● cette patiente ne répond pas de manière adéquate aux autres traitements,
● cette patiente ne tolère pas les autres traitements

Je confirme que j'ai expliqué les points suivants à la patiente susmentionnée (ou représentant légal*) :

- Les enfants exposés au topiramate pendant la grossesse présentent les risques suivants :
 - Malformations majeures, dont le risque est environ trois fois supérieur au groupe de référence^(*) ne prenant pas de médicament anti-épileptique. Ces malformations incluent des fentes des lèvres et du palais (fentes labiales et palatines), des atteintes des organes génitaux (hypospadias) et une diminution de la taille de la tête et du cerveau (microcéphalies). Selon les dernières études, le risque observé de malformations majeures s'élève jusqu'à 8,2 %.
 - Risque augmenté de petit poids à la naissance du nouveau-né ;
 - Risque de troubles neurodéveloppementaux mis en évidence récemment dans une étude scandinave^(**). L'extrapolation des résultats de cette étude à la population française permet d'estimer :
 - un risque de survenue de troubles du spectre autistique qui se situe entre 2 et 6 %^(***).
 - un risque de survenue d'une déficience intellectuelle qui situe entre 1 et 8 %^(****).
- Le traitement par topiramate doit être considéré au cas par cas et réévalué régulièrement par un médecin spécialiste de la migraine ou de l'épilepsie et ce, au regard du risque du topiramate en cas de grossesse et des alternatives thérapeutiques disponibles.
- Dans la prophylaxie de la migraine, le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse.
- Dans le traitement de l'épilepsie, le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue (absence de réponse aux autres traitements ou intolérance aux autres traitements).
- Dans la prophylaxie de la migraine et dans l'épilepsie, chez la femme en âge de procréer l'utilisation du topiramate n'est possible que si toutes les conditions suivantes sont remplies :
 - La nécessité qu'un médecin spécialiste réévalue régulièrement le traitement par topiramate (au moins 1 fois par an) et la nécessité ou non de le poursuivre.
 - La nécessité d'obtenir un test de grossesse plasmatique négatif à l'initiation du traitement. La réalisation de tests de grossesse au cours du traitement pourra s'envisager si nécessaire, en fonction du contexte clinique, à l'appréciation du médecin prescripteur (si la patiente est en âge de procréer).
 - La nécessité d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par topiramate (si la patiente est en âge de procréer), c'est-à-dire de préférence une méthode dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin, ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière (préservatif, cape cervicale...)(cf. "Efficacité des méthodes contraceptives", Haute Autorité de Santé (HAS) : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1757924/fr/efficacite-des-methodes-contraceptives)
- La nécessité de fixer un rendez-vous avec un médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse afin de s'assurer de discuter en temps utile du passage à d'autres traitements, c'est-à-dire avant l'arrêt de la contraception et avant la conception
- La nécessité de contacter son médecin spécialiste immédiatement pour réévaluer en urgence le traitement en cas de grossesse suspectée ou accidentelle

Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que la patiente :

- est résistante ou intolérante à tous les autres traitements,
- reçoit la dose efficace de topiramate la plus faible possible,
- est informée de la nécessité d'une surveillance spécifique de son enfant à naître pendant la grossesse et de son bébé / enfant après la naissance.

Nom du médecin prescripteur :
Signature et tampon : Date :

version 1 - octobre 2022 - document élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments à base de topiramate

J'ai / Mon représentant légal* a discuté des éléments suivants avec mon médecin spécialiste et j'ai / a compris les points suivants : **OUI**

- Pourquoi j'ai besoin du topiramate plutôt que d'un autre médicament.
- Je dois consulter au moins une fois par an un médecin spécialiste pour vérifier si le traitement par topiramate reste la meilleure option pour moi.
- Les enfants exposés au topiramate pendant la grossesse présentent les risques suivants :
 - Malformations majeures, dont le risque est environ trois fois supérieur au groupe de référence (**) ne prenant pas de médicament anti-épileptique. Ces malformations incluent des fentes des lèvres et du palais (fentes labiales et palatines), des atteintes des organes génitaux (hypospadias) et une diminution de la taille de la tête et du cerveau (microcéphalies).
Selon les dernières études, le risque observé de malformations majeures s'élève jusqu'à 8,2 %.
 - Risque augmenté de petit poids à la naissance du nouveau-né ;
 - Risque de troubles neurodéveloppementaux mis en évidence récemment dans une étude scandinave (***). L'extrapolation des résultats de cette étude à la population française permet d'estimer :
 - un risque de survenue de troubles du spectre autistique qui se situe entre 2 et 6 % (****).
 - un risque de survenue d'une déficience intellectuelle qui situe entre 1 et 8 % (****).

Ces risques de troubles neurodéveloppementaux ne sont pas visibles à l'échographie.

Les enfants exposés au topiramate doivent faire l'objet d'une surveillance spécifique pendant la grossesse et après la naissance.

- La raison pour laquelle je dois obtenir un test de grossesse plasmatique négatif, avant le début du traitement et si nécessaire par la suite (*si je suis en âge d'avoir des enfants*). Des tests de grossesse pourront être réalisés durant le traitement si nécessaire selon l'avis de mon médecin.
- Je dois utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par topiramate (*si je suis en âge d'avoir des enfants*). L'utilisation d'au moins une méthode de contraception efficace est primordiale pendant un traitement par topiramate. Le topiramate peut rendre ma pilule contraceptive moins efficace lorsque la dose prescrite est supérieure à 200 mg (dans l'épilepsie).
- Les différentes possibilités de contraception efficace (de préférence une méthode dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin (stérilet), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière (préservatif, cape cervicale...)). Et/ou nous avons prévu une consultation avec un professionnel spécialisé pour le conseil en matière de contraception efficace.
- **La nécessité de consulter mon médecin spécialiste dès que j'envisagerai une grossesse afin de m'assurer de discuter et de passer à d'autres traitements avant l'arrêt de la contraception et avant la conception.**
- Je dois demander un rendez-vous en urgence avec mon médecin spécialiste si je pense être enceinte.
- **Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et compris les points suivants :**
 - **J'ai compris que le topiramate est contre-indiqué pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, c'est-à-dire lorsque les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés (effets indésirables) ;**
 - **J'ai compris que je ne dois pas arrêter mon traitement sans avoir vu mon médecin car un arrêt brutal du traitement peut conduire à la recrudescence des crises, ce qui pourrait avoir de graves conséquences pour moi et pour mon enfant ;**
 - J'ai compris qu'il est nécessaire d'assurer une surveillance spécifique de l'enfant à naître pendant la grossesse et du développement de mon bébé / enfant après la naissance ;
 - J'ai compris que les troubles neuro-développementaux ne se verront jamais à l'échographie.....
- **Dans le traitement prophylactique de la migraine, j'ai discuté avec mon médecin et j'ai compris que le topiramate est contre-indiqué en cas de grossesse.**
 - En cas de grossesse imprévue, j'ai compris qu'il fallait que je contacte mon médecin en urgence.
- À la pharmacie, je dois présenter cet accord de soins signé accompagné de l'ordonnance pour chaque délivrance du traitement, que je sois traitée pour une épilepsie ou pour la migraine.

L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en l'absence de règles avec un test de grossesse négatif. Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Nom et prénom de la patiente :

Nom et prénom de son représentant légal* (si applicable) :

Signature :

Date :

(*) Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

(**) Dans la population générale européenne, le risque de malformations majeures est de 2 à 3 %

(***) étude sur la population scandinave publiée en mai 2022 dans le JAMA Neurol. Dans la population générale en France, le risque de trouble autistique est de 0,8 à 1,0 %

[1] et le risque de déficience intellectuelle est de 1 à 2 % [2].

(****) Ces valeurs doivent être considérées avec prudence compte tenu des limites de l'extrapolation de ces résultats scandinaves aux données françaises.

1- Delobel-Ayoub M, Klapouszczak D, Tronc C, Sentenac M, Arnaud C, Ego A. La prévalence des TSA continue de croître en France : données récentes des registres des handicaps de l'enfant. Bull Epidemiol Hebd. 2020;(6-7): 128-35

2. <https://www.hal.inserm.fr/inserm-02102567>

Annexe 3

Questionnaire anonyme sur vos connaissances sur le topiramate

Dans le cadre de ma thèse d'exercice en pharmacie, je réalise une enquête auprès des pharmaciens d'officine sur un sujet d'actualité : **l'utilisation du topiramate (EPITOMAX®) chez la patiente en âge de procréer et les risques pendant la grossesse.**

Il s'agit d'un questionnaire anonyme qui dure environ 5 minutes. Au sein d'une même officine, chacun des pharmaciens peut y répondre.

- Voici le lien de l'enquête : <https://forms.gle/gXgiSi4NRFVqyEun6>
- Vous pouvez également y répondre en scannant le QR code suivant :



Je vous remercie d'avance pour votre participation et le temps consacré à cette enquête.

Fady AL SAMMAK
Étudiant en pharmacie, Filière officine, Faculté de pharmacie de Poitiers

Informations personnelles et lieu d'exercice

1. Sexe : Féminin Masculin 2. Age : ans
3. Votre statut professionnel au sein de l'officine :
 Pharmacien titulaire d'officine (en exercice individuel ou associé)
 Pharmacien adjoint ou intérimaire
 Pharmacien non thésé
4. Lieu d'exercice : Quartier Centre-ville Rural Centre commercial
5. Numéro de votre département (*exemple : 86*) :
6. Maître de stage : Oui Non

Généralités sur le Topiramate et ses risques

7. Parmi les indications suivantes, laquelle ou lesquelles dispose(nt) d'**une AMM** pour le topiramate (EPITOMAX[®]) en **France** ? (*Une ou plusieurs réponses possibles*)
- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Épilepsie partielle ou généralisée | <input type="checkbox"/> Dépendance alcoolique |
| <input type="checkbox"/> Troubles bipolaires | <input type="checkbox"/> Douleurs neuropathiques |
| <input type="checkbox"/> Traitement de fond de la migraine | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| <input type="checkbox"/> Boulimie | <input type="checkbox"/> Autre : |
8. Quels sont les risques pour **les enfants exposés in utero** au topiramate ? (*Une ou plusieurs réponses possibles*)
- Risques malformatifs
 Risques neurodéveloppementaux (autisme et/ou déficience intellectuelle)
 Fœtotoxicité (petit poids à la naissance, etc.)
 Ne sait pas
9. De par son effet inducteur enzymatique à des posologies supérieures à 200mg/j, le topiramate peut diminuer l'efficacité de la contraception. Parmi les moyens de contraception suivants, lequel doit être privilégié dans ce cadre ? (*Une seule réponse possible*)
- Pilule oestroprogestative
 Pilule progestative
 Méthode barrière (préservatif, cape cervicale)
 Dispositif intra-utérin au cuivre
 Dispositif intra-utérin hormonal
 Implant contraceptif
 Méthodes naturelles (retrait, connaissance ovulation/abstinence périodique)
 Ne sait pas

Modifications des conditions de prescription et délivrance de topiramate pour les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer

10. Quels sont les praticiens autorisés à effectuer la **prescription initiale annuelle** d'un médicament à base de topiramate ? *(Une ou plusieurs réponses possibles)*

- Médecin généraliste
- Neurologue
- Psychiatre
- Rhumatologue
- Pédiatre
- Ne sait pas

11. Quels sont les praticiens autorisés à effectuer le **renouvellement** d'un médicament à base de topiramate dans la limite d'un an après la prescription initiale annuelle ? *(Une ou plusieurs réponses possibles)*

- Médecin généraliste
- Neurologue
- Psychiatre
- Rhumatologue
- Pédiatre
- Ne sait pas

12. Lors de la **délivrance** d'un médicament à base de topiramate, quels documents doit présenter **obligatoirement** la patiente à la **pharmacie** ? *(Une ou plusieurs réponses possibles)*

- Ordonnance initiale de moins d'un an
- Formulaire annuel d'accord de soins complété et signé
- Carnet-patient
- Dosage des β -hCG
- Ne sait pas

Votre pratique personnelle

13. Aviez-vous déjà délivré le topiramate (EPITOMAX[®]) **avant** le 02/05/2023 ? Oui Non

14. Avez-vous déjà délivré le topiramate (EPITOMAX[®]) **depuis** le 02/05/2023 ? Oui Non

15. Aviez-vous connaissance du changement des modalités de prescription et de délivrance du topiramate ?

- Oui Non

16. Si oui, comment avez-vous eu connaissance de cette information ?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Courrier ou newsletter de l'ANSM | <input type="checkbox"/> Informé(e) par d'autres professionnels de santé |
| <input type="checkbox"/> Presse et revues spécialisées | <input type="checkbox"/> Enseignements à la Faculté |
| <input type="checkbox"/> Ordre des pharmaciens | <input type="checkbox"/> Autre (<i>préciser</i>) : |
| <input type="checkbox"/> Média (presse, télévision, radio) | |

17. Avez-vous informé vos patientes en âge de procréer en cours de traitement des nouvelles modalités de prescription et de délivrance ?

Oui Non

18. « **Cas comptoir** » issus de la pratique : une patiente vient aujourd'hui pour son traitement par topiramate 300 mg/j. Cette patiente a 30 ans et prend ce traitement depuis 10 ans pour une épilepsie. Dans les cas suivants, délivreriez-vous le traitement par topiramate (justifier votre réponse) ?

	Je délivre	Je ne délivre pas	Remarques/démarche
1. La patiente n'est pas connue de la pharmacie. Elle n'a pas le formulaire annuel d'accord de soins ni l'ordonnance initiale annuelle. Elle affirme que c'est son traitement habituel. Elle a un dossier pharmaceutique sur lequel vous retrouvez une délivrance de topiramate le mois dernier.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. C'est une patiente habituelle. Elle présente uniquement l'ordonnance de renouvellement de son médecin généraliste.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Elle utilise pour moyen de contraception les préservatifs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

MÉDICAMENTS CONTENANT DU TOPIRAMATE (EPITOMAX et génériques) : dispensation chez les filles et les femmes en âge de procréer et/ou leur représentant*.

Les modalités de dispensation détaillées ici sont applicables :

- À compter du 2 novembre 2022 pour les initiations de traitement
- À compter du 2 mai 2023 pour les patientes en cours de traitement

Les étapes clés

1 Documents obligatoires présentés par la patiente et/ou son représentant* ✓

Ordonnance initiale d'un neurologue ou d'un pédiatre datant de moins d'un an



Formulaire annuel d'accord de soins dûment complété et signé.



Le cas échéant : ordonnance de renouvellement par tout médecin dans l'intervalle d'un an.



2 Informations et conseils à rappeler ✓

Rappeler la nécessité d'avoir au moins une méthode de contraception hautement efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement.

En cas de suspicion ou désir de grossesse

Conseiller à la patiente et/ou à son représentant* de ne pas arrêter le traitement par topiramate et de contacter :

- Si **suspicion d'une grossesse** : en urgence, son médecin spécialiste.
- Si **désir de grossesse** : immédiatement, son médecin spécialiste, sans interrompre la contraception.

Rappeler la nécessité du RDV annuel avec le spécialiste (neurologue ou pédiatre)

Des informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : www.ansm.sante.fr

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez www.ansm.sante.fr

ou www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr ou les sites internet des laboratoires.



* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

version 1 - octobre 2022 - document élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments à base de topiramate

Bibliographie

1. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC, pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Suivi thérapeutique pharmacologique du topiramate. *Thérapie*. 2010;65(1):17-22.
2. Shank RP, Maryanoff BE. Molecular Pharmacodynamics, Clinical Therapeutics, and Pharmacokinetics of Topiramate. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2008;14(2):120-142.
3. Collège National de Pharmacologie Médicale. Anti-épileptiques : Les Points essentiels. Accessed September 11, 2023. <https://pharmacomedicale.org/>
4. Bai YF, Zeng C, Jia M, Xiao B. Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 2022;98:51-56.
5. ANEPC: Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique. Pharmacie Clinique et Thérapeutique. 5e édition.; 2018.
6. Qu'est-ce que l'épilepsie ? | Fédération Française de Neurologie. Accessed June 7, 2023. <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies>
7. Denis Vital Durand, Claire Le Jeune. Dorosz : guide pratique des médicaments, Maloine 41e 2022.; 2021.
8. Cochrane. Utilisation du topiramate pour traiter les épisodes aigus de troubles bipolaires. Accessed June 8, 2023. <https://www.cochrane.org/>
9. Epitomax et génériques (topiramate) : mise en garde contre l'utilisation hors AMM dans les troubles de l'humeur. Vidal. Accessed June 8, 2023. <https://www.vidal.fr/actualites/20181-epitomax-et-generiques-topiramate-mise-en-garde-contre-l-utilisation-hors-amm-dans-les-troubles-de-l-humeur.html>
10. Attal N. Traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques. *La Presse Médicale*. 2008;37(2, Part 2):346-353.
11. Group TTDNPS, Thienel U, Neto W, Schwabe SK, Vijapurkar U. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2004;110(4):221-231.
12. Cohen J, Dervaux A, Laqueille X. Le topiramate a-t-il un intérêt en addictologie ? *La Presse Médicale*. 2014;43(9):892-901.
13. Epitomax et perte de poids : attention danger ! Vidal. Accessed June 8, 2023. <https://www.vidal.fr/actualites/18110-epitomax-et-perte-de-poids-attention-danger.html>
14. Stahl SM. Le guide du prescripteur. 6e édition américaine, Lavoisier médecine.; 2021.
15. Résumé des Caractéristiques du Produit. Accessed May 24, 2023. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222953.htm>
16. HAS : Commission de la Transparence, avis du 19 mars 2014. Accessed June 8, 2023. <https://www.has-sante.fr/>

17. Coulm B. Médicaments et grossesse, impacts fœtaux et néonataux. *Sages-Femmes*. 2020;19(2):34-38.
18. Annie-Pierre Jonville-Béra, Vial T. Médicaments et Grossesse : Prescrire et Évaluer Le Risque. Elsevier Masson. Elsevier Masson
19. ANSM. Dossier thématique - Informations pour les professionnels de santé. Accessed September 12, 2023. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/informations-pour-les-professionnels-de-sante>
20. Ministère de la Santé. Substance tératogène. Ministère de la Santé et de la Prévention. Published September 12, 2023. Accessed September 12, 2023. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/substance-teratogene>
21. Malbos D. Prise médicamenteuse en cours de grossesse. *Actualités Pharmaceutiques*. 2021;60(607, Supplement):S28-S30.
22. Elefant E, Francoise B, Assari-Merabtene F. Grossesse, Médicaments, Vaccins et Radiations. Published online June 22, 2023.
23. Rothuzien L. Médicaments, grossesse & allaitement Principes de base. *Pharmacologie clinique* presented at: October 2013; Lausanne CHUV.
24. Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS. *Can Fam Physician*. 2010;56(3):239-241.
25. Öhman I, Vitols S, Luef G, Söderfeldt B, Tomson T. Topiramate Kinetics during Delivery, Lactation, and in the Neonate: Preliminary Observations. *Epilepsia*. 2002;43(10):1157-1160.
26. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78(21):1692-1699.
27. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):530-538.
28. ANSM. Rapport sur les anti-épileptiques au cours de la grossesse : état actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux. Published online April 2019.
29. Fente labiale et fente palatine - Pédiatrie. Édition professionnelle du Manuel MSD. Accessed June 29, 2023. <https://www.msmanuals.com>
30. Alsaad AMS, Chaudhry SA, Koren G. First trimester exposure to topiramate and the risk of oral clefts in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology*. 2015;53:45-50.
31. Castilla-Puentes R, Ford L, Manera L, Kwartá RF, Ascher S, Li Q. Topiramate monotherapy use in women with and without epilepsy: pregnancy and neonatal outcomes. *Epilepsy Res*. 2014;108(4):717-724.
32. Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts. *Neurology*. 2018;90(4):e342-e351.

33. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78(21):1692-1699.
34. Green MW, Seeger JD, Peterson C, Bhattacharyya A. Utilization of topiramate during pregnancy and risk of birth defects. *Headache*. 2012;52(7):1070-1084.
35. Ornoy A, Zvi N, Arnon J, Wajnberg R, Shechtman S, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following topiramate treatment: A study on 52 pregnancies. *Reproductive Toxicology*. 2008;25(3):388-389.
36. Hernández-Díaz S, Mittendorf R, Smith CR, et al. Association Between Topiramate and Zonisamide Use During Pregnancy and Low Birth Weight. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123(1):21.
37. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014;261(3):579-588.
38. Simone GD, Supuran CT. Antiobesity Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 7(9):879-884.
39. American Psychiatric Association. *DSM-5 : Manuel Diagnostique et Statistique Des Troubles Mentaux.*; 2013.
40. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*. 2016;87(18):1943-1953.
41. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate. *Reproductive Toxicology*. 2012;34(3):308-311.
42. Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurology*. 2022;79(7):672-681. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269
43. Dreier JW, Bjørk MH, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol*. 2023;80(6):568-577.
44. INSERM. Rapport sur les pistes de recherche concernant les effets à court et long termes de l'exposition intra-utérine à la dépakine et autres antiépileptiques - Septembre 2021 · Inserm, La science pour la santé. Accessed June 27, 2023. <https://www.inserm.fr/rapport/rapport-sur-les-pistes-de-recherche-concernant-les-effets-a-court-et-long-termes-de-lexposition-intra-uterine-a-la-depakine-et-autres-antiepileptiques/>
45. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*. 2017;88(8):728-733.
46. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(3):246-255.
47. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure*. 2015;28:66-70.

48. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Published online October 2020. <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
49. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38(3):317-323.
50. H. Stockley I. *Stockley's Drug Interactions*. Claire L Preston. Pharmaceutical Press; 2019.
51. Lazorwitz A, Pena M, Sheeder J, Teal S. Effect of Topiramate on Serum Etonogestrel Concentrations Among Contraceptive Implant Users. *Obstet Gynecol*. 2022;139(4):579-587.
52. Bernier M, Jonville-Bera AP. Interactions avec les contraceptifs. *RPC Contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2018;46(12):786-791.
53. Pack AM, Davis AR, Kritzer J, Yoon A, Camus A. Antiepileptic drugs: Are women aware of interactions with oral contraceptives and potential teratogenicity? *Epilepsy & Behavior*. 2009;14(4):640-644.
54. Dupont S. Spécificités de la prise en charge de la femme épileptique. *La Presse Médicale*. 2018;47(3):251-260.
55. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 2008;17(2):141-144.
56. Ameli. Efficacité des moyens contraceptifs. Accessed July 27, 2023. <https://www.ameli.fr/vienne/assure/sante/themes/contraception/efficacite-moyens-contraceptifs>
57. Rousset-Jablonski C. Épilepsie et contraception. *La Lettre du Neurologue*. 2012;16(5):162-166.
58. European Medicines Agency (EMA). Topiramate - referral. Accessed December 29, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topiramate>
59. Epitomax et risques d'exposition pendant la grossesse : nouvelles conditions de prescription. Published January 16, 2023. Accessed July 14, 2023. <https://www.ameli.fr/vienne/assure/actualites/epitomax-et-risques-d-exposition-pendant-la-grossesse-nouvelles-conditions-de-prescription>
60. Ordre National des Pharmaciens. Les pharmaciens - panorama au 1er janvier 2022. CNOP. Accessed January 21, 2024. <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-autres-publications/les-pharmaciens-panorama-au-1er-janvier-2022>
61. Barone M. *Valproate et grossesse : connaissances et pratiques en pharmacie d'officine*. Université de Bordeaux; 2017.
62. The Preclinical and Therapeutic Activity of the Novel Anticonvulsant Topiramate - Michelucci - 1998 - *CNS Drug Reviews* - Wiley Online Library. Accessed January 25, 2024. <https://onlinelibrary.wiley.com>

63. Suto HS, Braga GC, Scarpellini GR, et al. Neurologist knowledge about interactions between antiepileptic drugs and contraceptive methods. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016;134(3):264-267.
64. Sery M. Connaissance du conseil associé à la délivrance de rétinoïdes dans le traitement de l'acné juvénile : étude auprès des pharmaciens d'officine. Université de Rouen Normandie; 2018.
65. Meddispar. Quels médicaments font l'objet d'un programme de prévention la grossesse (PPG) ? Quels sont les documents et mentions à vérifier avant toute délivrance? Accessed January 25, 2024. <https://www.meddispar.fr/Questions-Reponses/Quels-medicaments-font-l-objet-d-un-programme-de-prevention-la-grossesse-PPG-Quels-sont-les-documents-et-mentions-a-verifier-avant-toute-delivrance>
66. Afssaps. Commission Nationale de Pharmacovigilance : Compte Rendu de La Réunion Du Mardi 30 Septembre 2008.; 2008.
67. Légifrance. Article R4235-11 - Code de la santé publique. Accessed January 25, 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr>
68. ANSM. Liste des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). ANSM. Accessed December 31, 2023. <https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance>
69. Oliveri NMB, Hansen JM, Almarsdóttir AB, Jacobsen R. The Awareness and Adherence of the Valproate Pregnancy Prevention Program: A Questionnaire Survey among Healthcare Professionals, Pharmacists, and Patients in Denmark. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(3):2215.
70. ANSM. Traitement de l'acné sévère : mieux faire connaître les risques associés à l'isotrétinoïne orale. Accessed February 13, 2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-lacne-severe-mieux-faire-connaître-les-risques-associes-a-lisotretinoine-orale>
71. ANSM. Valproate et grossesse : l'ANSM renforce l'information des femmes. Accessed February 13, 2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-et-grossesse-lansm-renforce-linformation-des-femmes>
72. Florent Guyaux, Annick Nonneman. Attentes des médecins et des pharmaciens quant à la communication des données de santé : une étude transversale par questionnaire en Fédération Wallonie-Bruxelles. *Louvain médical*. December 2023.
73. Mon espace santé. Accessed January 25, 2024. <https://www.monespacesante.fr/>
74. Jean-Danil Lévy, Julien Potéreau, Pierre-Hadrien Bartoli. Les Français et leurs attentes vis-à-vis des pharmaciens. Harris Interactive. Published online March 2019.
75. Providing Contraception for Women Taking Potentially Teratogenic Medications: A Survey of Internal Medicine Physicians' Knowledge, Attitudes and Barriers - PMC. Accessed January 25, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842551/>



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

Je n'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

Je n'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

Je ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

Je ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

Je faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

Je coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Résumé

Contexte : Des études ont mis en lumière des risques neurodéveloppementaux chez les enfants exposés *in utero* au topiramate, antiépileptique déjà connu pour ses effets tératogènes et fœtotoxiques. De nouvelles conditions de prescription et de délivrance du topiramate chez la patiente en âge de procréer ont récemment été mises en place en France afin de minimiser ces risques.

Objectif : Il s'agissait d'évaluer les connaissances des pharmaciens d'officine à propos des risques liés à l'exposition *in utero* au topiramate et des nouvelles modalités de délivrance du topiramate chez la patiente en âge de procréer.

Matériel et méthodes : Une enquête descriptive a été réalisée auprès de 103 pharmaciens d'officine exerçant dans la région Nouvelle-Aquitaine. Les réponses ont été recueillies sur la période du 23/06/2023 au 22/09/2023 à l'aide d'un questionnaire anonyme en ligne et sous format papier.

Résultats : Trois quart des pharmaciens connaissaient les deux indications du topiramate. Un quart d'entre eux avait bien indiqué les trois risques du médicament pendant la grossesse. Le moyen de contraception privilégié par les pharmaciens chez les patientes traitées par le topiramate était le dispositif intra-utérin au cuivre (45,6%). Environ 60% des interrogés connaissaient les prescripteurs pouvant initier le traitement et environ 40% avaient identifié l'ensemble des prescripteurs habilités à renouveler le traitement. Plus de la moitié des répondants (61,2%) connaissaient l'ensemble des documents à présenter lors de la dispensation du topiramate. Environ trois quarts des pharmaciens avaient connaissance des changements des modalités de délivrance du topiramate et parmi eux, seulement 67% avaient informé leurs patientes de ces changements. Le courrier ou la newsletter de l'ANSM était le moyen principal d'information (39,7%). Trois situations de comptoir étaient proposées : en cas de non présentation des documents obligatoires (ordonnance initiale du spécialiste et formulaire annuel d'accord de soins), trois quarts des pharmaciens ne délivraient pas le topiramate lorsque la patiente était inconnue (premier cas) alors qu'au contraire environ 70% délivraient lorsque la patiente était déjà connue de la pharmacie et présentait uniquement le renouvellement du médecin généraliste (deuxième cas); enfin la moitié des répondants refusaient la délivrance en cas d'utilisation de préservatifs comme seul moyen de contraception (troisième cas), la majorité expliquant à la patiente que la méthode contraceptive n'était pas adaptée au traitement par topiramate et d'autres l'orientant vers un médecin ou un gynécologue.

Conclusion : Notre enquête a mis en évidence une vigilance accrue des pharmaciens pour sécuriser la dispensation et une orientation de leur part vers un médecin quand cela est nécessaire. Cependant, les connaissances sur les risques du topiramate, l'utilisation d'une contraception efficace en association avec un antiépileptique tératogène ainsi que les modifications des conditions de délivrance ne sont pas tout à fait maîtrisées. La mise en place d'un entretien avec la patiente en âge de procréer traitée par un médicament à risque pendant la grossesse est indispensable afin de s'assurer de la compréhension du traitement, des risques encourus et de l'intérêt de la contraception dans cette situation. Il est primordial de poursuivre la communication à propos des risques du topiramate et des nouvelles modalités de délivrance. Plusieurs outils pourraient être utilisés, en particulier la distribution de guides à destination des professionnels de santé ou encore la mise en place de formations obligatoires dans le cadre du dispositif de développement professionnel continu.

Mots clés : Topiramate – Grossesse – Risques – Pharmacien d'officine