

Travail de Master, N° 3435

# **Antiépileptiques pendant l'allaitement : Que conseiller aux mères ?**

## **Etudiant**

Marie Crettenand

## **Tuteur**

Thierry Buclin, PO

Division de Pharmacologie clinique, CHUV

## **Co-tuteur**

Ursula Winterfeld, Dr

Division de Pharmacologie clinique, CHUV

## **Expert**

Andrea O Rossetti, PD Dr

Service de Neurologie, CHUV

Lausanne, Décembre 2016

## Tables des matières

1. Résumé.....	p. 3
2. Introduction .....	p. 4
2.1. L'épilepsie une menace pour les mamans.....	p. 4
2.2. Les antiépileptiques, un traitement à ne pas interrompre.....	p. 5
2.3. L'allaitement, une alimentation à privilégier chez le nourrisson .....	p. 7
2.4. Le problème du passage des médicaments dans le lait .....	p. 8
2.5. Buts et objectifs de ce travail .....	p. 9
3. Méthode.....	p. 10
3.1. Antiépileptiques commercialisés en Suisse.....	p. 10
3.2. Caractéristiques pharmacologies des antiépileptiques .....	p. 11
3.3. Recommandation des fabricants et score de compatibilité d'allaitement .....	p. 11
3.4 Observations publiées .....	p.12
3.5. Score de compatibilité de l'allaitement selon la littérature.....	p.13
4. Résultats .....	p.14
4.1. Caractéristiques des vingt-trois antiépileptiques.....	p.14
4.2. Une information pharmaceutique inégale .....	p.16
4.3. Informations dans la littérature.....	p.17
4.4. Concordances des scores de compatibilité de l'allaitement .....	p.23
5. Discussion .....	p.26
5.1. Compatibilité des antiépileptiques avec l'allaitement : que retenir ?.....	p.26
5.2. Crédibilité de l'information pharmaceutique : que retenir ? .....	p.28
5.3. Limites du travail.....	p.28
5.4. Recommandations classiques .....	p.29
5.5. Conclusion.....	p.30
6. Références .....	p.31
7. Annexes .....	p.33
Annexe 1.....	p.33
Annexe 2.....	p.40

# Résumé

---

**Contexte :** L'épilepsie est le trouble neurologique le plus fréquent et touche près une personne sur cent. Son traitement est efficace mais non dénué d'effets secondaires. Les jeunes mères épileptiques sont confrontées à la question de la possibilité d'allaiter sous traitement. Les connaissances sur le passage dans le lait maternel des différents antiépileptiques et de ses conséquences pour le nourrisson sont limitées. Face à cette incertitude, l'allaitement est souvent déconseillé à ces patientes.

**But et objectif :** Résumer les données disponibles sur le passage des antiépileptiques dans le lait maternel en réalisant une revue systématique des évidences scientifiques publiées. Comparer les informations issues du « Résumé des Caractéristiques du Produit » avec les données identifiées dans la littérature. Evaluer la fiabilité de ces informations pour soutenir adéquatement les décisions relatives à l'allaitement.

**Méthode :** Les 23 antiépileptiques commercialisés en Suisse ont été inclus dans cette étude. Une revue systématique de littérature a été effectuée à partir de MEDLINE en associant chaque antiépileptique avec les termes « Breastfeeding » ou « Lactation » ou « Milk, Human », ainsi que dans la base de données Lactmed. Un score de compatibilité avec l'allaitement a été élaboré et validé. Son estimation fondée sur les recommandations du fabricant a été comparée avec l'estimation dérivant de la revue de littérature.

**Résultats :** 75 articles pour 15 antiépileptiques ont été identifiés comme relatant des observations de nourrissons allaités sous ces médicaments et fournissant des données d'exposition et de sécurité. La comparaison entre les valeurs de score reflétant ces observations publiées et celles dérivées des notices du fabricant révèle un très faible degré de concordance.

**Conclusion :** Le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine, le valproate, et le lévétiracetam sont probablement compatibles avec l'allaitement. La phénytoïne, l'ethosuximide, le clonazepam, l'oxcarbazépine, la vigabatrine, le topiramate, la gabapentine, la prégabaline, la lamotrigine, le zonisamide peuvent être autorisés sous surveillance. En revanche, l'allaitement sous mésuximide, clobazam, rufinamide, felbamate, lacosamide, sultiame, pérampandol et rétigabine est incertain du point de vue de la sécurité du nourrisson. Des améliorations sont souhaitables en ce qui concerne la fiabilité avec laquelle ces informations sont répercutées dans le résumé officiel des caractéristiques de ces produits.

## 2 Introduction

### 2.1 L'épilepsie, une menace pour les mamans

Apparu pour la première fois en 1503 dans la langue française, le terme épilepsie provient du mot latin *epilepsia*, qui lui-même dérive du grec ancien *επιλαμβάνειν* (epilambanein : attaquer par surprise, saisir). L'épilepsie est une maladie déjà décrite par Hippocrate au Vème siècle av. J.C. Autrefois obscure et de l'ordre du divin, la physiopathologie de l'épilepsie est de nos jours bien comprise. [1]

Parmi l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes, l'épilepsie touche près d'une personne sur cent dans la population générale [1, 2, 3]. Les étiologies sont nombreuses : génétiques (anomalies chromosomiques, syndromes épileptiques), constitutionnelles (anomalies du développement cortical, lésions cicatricielles), infectieuses, oncologiques, post-traumatiques, post-accident vasculaire cérébral (AVC), métaboliques, toxiques, médicamenteuses. [1]

La Ligue Internationale de l'Epilepsie propose la définition suivante de l'épilepsie:

- 1) au moins 2 crises épileptiques espacées de plus de 24 heures,
- 2) une crise et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises,
- 3) diagnostic d'un syndrome épileptique. [4]

Les crises sont classifiées en trois grandes catégories selon leurs manifestations cliniques : les crises généralisées, les crises partielles et les crises non classifiables. Les différents types de crises sont résumés dans le tableau ci-dessous. [1]

**Tableau 1.** Classification des crises épileptiques

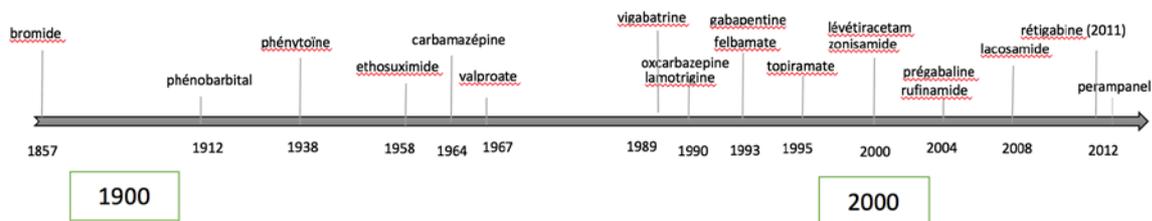
Crise généralisées	Crises partielles	Crises non classifiées
Crises absences (typiques et atypiques) Crises myocloniques Crises cloniques Crises toniques Crises tonico-cloniques Crises atoniques	Crises partielles simples Crises partielles complexes Crises partielles secondairement généralisées	

Ces manifestations cliniques peuvent résulter d'étiologies multiples. La maladie épileptique peut avoir d'importantes répercussions sur le quotidien des patients, du fait entre autres de l'imprévisibilité des crises ou des effets indésirables des traitements médicamenteux.

Pour ce qui est des femmes épileptiques, il est possible de concilier la maladie avec une vie de maman, même si cela peut être une source de stress non négligeable. L'arrivée d'un bébé correspond souvent à un bouleversement dans la vie d'une jeune femme, et encore plus si celle-ci souffre d'épilepsie. En effet, qu'advierait-il si une crise se déclenchait au moment du portage ou du bain ?

## 2.2 Les antiépileptiques, un traitement à ne pas interrompre

Les premiers antiépileptiques utilisés à partir de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle furent les sels de bromure. Le phénobarbital fut la première substance anticonvulsive de synthèse, mise sur le marché en 1912. [3,5] Depuis lors, d'autres médicaments sont apparus progressivement, mais depuis les années 1990, le marché s'est rapidement étoffé. Dès lors on distingue deux catégories d'antiépileptiques, celle des « anciens », dont on a une bonne expérience clinique et celle des « nouveaux », mis sur le marché dès 1993. [3]



**Figure 1:** Chronologie d'apparition des antiépileptiques selon *Unterberger I, Preference of Newer versus Older AED : Where is the evidence ? Epileptologie 2015 ;32, p. 51-57*

Les antiépileptiques agissent selon trois mécanismes principaux : modulation des canaux ioniques voltage-dépendants ; stimulation des interneurons GABA-ergiques responsables de l'inhibition synaptique ; réduction des effets excitateurs du glutamate. [5]

On les regroupe classiquement en grandes familles chimiques : les dérivés des barbituriques, les hydantoïnes, les succinimides, les benzodiazépines, les carboxamides, les dérivés d'acides gras, les carbamates, les monosaccharides, les pyrrolidines, les analogues GABA, les phényltriaazines, les sulfamidés, les bipyridines et les anilines. Grâce à l'efficacité des

nombreux médicaments antiépileptiques disponibles sur le marché, on parvient à contrôler complètement les crises chez environ deux tiers des patients. [2] Chez un patient donné, un médicament antiépileptique a 50 % de chance de contrôler les futures crises et l'ajout d'un second agent thérapeutique augmente la chance encore de 10-15 %. [3,5]

Les antiépileptiques sont relativement bien tolérés mais peuvent occasionner de nombreux effets secondaires, touchant le plus fréquemment les systèmes nerveux et gastro-intestinal. [6] La prise de certains antiépileptiques (p. ex. acide valproïque, phénytoïne, carbamazépine) pendant la grossesse n'est pas sans risque pour la santé du fœtus et des effets tératogènes sont possibles. De plus, pendant la grossesse, les doses de certains antiépileptiques (p. ex. lamotrigine) doivent souvent être ajustée pour maintenir des concentrations thérapeutiques, suite aux changements pharmacocinétiques intervenant chez la femme enceinte. [7]

Pendant l'allaitement, le rapport bénéfice/risque est généralement en défaveur de la suspension d'un traitement efficace. En effet, les risques encourus par la réapparition de crises épileptiques suite à un arrêt du traitement sont trop importants. La question qui se pose en revanche est celle de la possibilité d'allaiter pour une mère recevant des antiépileptiques.

### **2.3 L'allaitement, une alimentation à privilégier pour le nourrisson**

Le meilleur mode d'alimentation pour les nouveau-nés durant les premiers mois de vie est sans aucun doute l'allaitement maternel.[8, 9, 10] Tant par sa composition nutritionnelle que par ses nombreuses autres propriétés, il reste inégalé par les préparations lactées de substitution. La glande mammaire évolue et croît tout au long de la grossesse sous l'effet des différentes hormones (progestérone, œstrogènes, prolactine, ocytocine). Dès la chute du taux de progestérone et la délivrance du placenta, la prolactine induit la production du lait par les lactocytes. L'entretien de la lactation est assuré par les tétées grâce à un double réflexe neuro-hormonal partant des terminaisons nerveuses du mamelon vers l'hypothalamus. La stimulation du mamelon par le bébé provoque la sécrétion hypophysaire d'ocytocine et de prolactine. La prolactine joue un rôle dans la synthèse et la sécrétion des constituants du lait (galactopoïèse) alors que l'ocytocine favorise l'éjection du lait en agissant sur les cellules myoépithéliales. [8, 9] Les graisses et les protéines sont délivrées dans le lumen alvéolaire par exocytose, tandis que les ions traversent librement la membrane alvéolaire. [9] Le colostrum, premier lait produit à la fin de la grossesse, a des caractéristiques particulières par rapport au lait « mature » : concentration protéique, sodique et chlorique plus élevée ; quantité d'immunoglobulines, (en particulier des IgG, IgM et IgA) et de lactoferrine plus grande. Sa

production est également moindre : 30-60 ml par jour comparé au lait mature, 400-600ml/par jour. Après le colostrum, la composition du lait varie, et passe d'un lait transitoire à un lait mature en environ 2 semaines. [8, 9] Le lait maternel est principalement composé d'eau (88%), de glucides (4%), de lipides (4%, la composante lipidique pouvant varier significativement au cours et selon le moment de la tétée), de protéines (0.9%), de minéraux (0.2%) et de moins d'1% de vitamines. [8] L'Organisation Mondiale de la santé recommande l'allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois. [8, 10]

Priver le nourrisson d'une nourriture adaptée à ses besoins n'est donc pas sans conséquences. Les décisions concernant un allaitement sous traitement médicamenteux doivent être évaluées au cas par cas, en prenant en compte les bénéfices que peut procurer l'allaitement et les risques potentiellement occasionnés par l'absorption du ou des médicaments via le lait maternel.

## 2.4 La question du passage des médicaments dans le lait

La diffusion passive est le mécanisme principal de transfert des médicaments dans le lait maternel. [9] Deux autres mécanismes impliqués sont un transport actif (molécules endogènes telles que les immunoglobulines) et une diffusion intercellulaire directe (molécules de masse molaire <200 Da). [8] Le passage d'un médicament dans le lait maternel est influencé par plusieurs facteurs comme la masse molaire, la liposolubilité, la concentration sérique maternelle, la liaison aux protéines plasmatiques et le pKa. Les médicaments de faible masse moléculaire (< 600 Da) diffusent facilement dans le lait maternel. Concernant la liposolubilité, elle favorise le passage des membranes des alvéoles mammaires. Une concentration plasmatique maternelle élevée du médicament favorise bien évidemment son passage dans le lait maternel. Toutefois, une forte liaison aux protéines plasmatiques diminue ce passage. C'est en effet la forme non-ionisée du médicament qui s'équilibre entre le plasma et le lait, parfois sous l'influence d'un léger gradient d'acidité (pH moyen du lait 7-7.2 contre 7.4 pour le plasma). [8, 9]

En résumé, un médicament ayant une masse molaire inférieure à 600 Daltons, une forte liposolubilité, une faible liaison aux protéines plasmatiques et un pKa élevé aura tendance à diffuser facilement dans le lait. Tous ces facteurs influencent le *Milk/Plasma ratio* (M/P), qui correspond au rapport des concentrations d'un médicament entre le lait et le plasma maternel. Ce rapport est relativement constant et souvent inférieur à 1, les concentrations étant moindres dans le lait que dans le sérum. [11]

Le profil de concentration du médicament dans le sang maternel influence donc directement la dose à l'enfant par le biais du rapport M/P. Ce profil dépend des évidemment caractéristiques pharmacocinétiques du médicament, qui gouvernent son absorption, sa distribution et sont élimination. La biodisponibilité de la molécule influence encore la quantité qui sera absorbée par le nourrisson à partir de la dose délivrée avec le lait.

La dose à l'enfant est une fonction directe de la quantité de lait ingérée par le nourrisson ( $V_{\text{lait}}$ ), de la concentration du médicament dans le lait maternel ( $C_m$ ) et du rapport des concentrations du médicament entre le lait et le sérum maternel (M/P ratio). L'estimation de la dose à l'enfant délivrée pendant une tétée peut donc être calculé avec la formule suivante :

$$D_e = C_m \times M/P \times V_{\text{lait}} [11]$$

avec  $C_m$  : Concentration plasmatique du médicament en mg/l ; M/P : Milk to plasma ratio ;  
 $V_{\text{lait}}$  : Volume de lait en litres. [1, 11]

Intégrée sur toutes les tétées de la journée, cette formule permet d'estimer la dose journalière à laquelle est exposée le nouveau-né. On voit que le passage des antiépileptiques dans le lait maternel est soumis à de nombreux facteurs, parfois difficiles à déterminer avec certitude, et qui peuvent encore se modifier au cours du temps. Il est donc difficile d'estimer avec exactitude la dose que peut ingérer un nourrisson. Cette approche permet toutefois une bonne estimation de l'ordre de grandeur du phénomène. Les doses à l'enfant, qu'on rapporte au poids corporel pour les comparer aux doses d'un adulte, ne représentent généralement qu'une fraction d'une dose thérapeutique usuelle. Toutefois, elles peuvent suffire à occasionner des effets indésirables chez le nouveau-né, qu'un certain degré d'immaturation hépatique et rénale empêche d'éliminer les médicaments avec la même efficacité qu'un adulte.

## 2.5 Buts et objectifs de ce travail

La prise de médicaments pendant la période de l'allaitement ne peut parfois pas être évitée, en particulier chez les patientes atteintes d'épilepsie. Les professionnels de la santé conseillent souvent aux femmes concernées soit de ne pas allaiter pendant la période de prise d'un médicament, soit d'interrompre définitivement l'allaitement pendant un traitement de longue durée. Or, ce choix prive l'enfant d'une alimentation adaptée à ses besoins. Les professionnels de la santé prenant en charge les patientes épileptiques qui désirent allaiter

peuvent avoir des difficultés à trouver des informations pour soutenir un conseil adéquat. Les informations concernant la prise de médicament pendant l’allaitement fournies par les fabricants dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) peuvent être hétérogènes, bien qu’elles soient approuvées par les autorités de santé. Elles sont parfois contradictoires et ne se basent pas toujours sur l’état actuel des connaissances.

Or, des informations fiables, basées sur des évidences scientifiques sont nécessaires afin d’évaluer au cas par cas les risques et bénéfices d’un traitement médicamenteux pendant l’allaitement.

Le but de ce travail est de résumer les données concernant le passage des antiépileptiques dans le lait maternel en se basant sur les évidences publiées dans la littérature, afin de guider le professionnel de la santé prenant en charge des patientes concernées par ce problème.

Notre objectif concret est d’élaborer un score de compatibilité des antiépileptiques avec l’allaitement, de l’estimer pour chaque antiépileptique d’une part sur la base des données publiées dans la littérature et d’autre part sur la base des informations fournies dans les RCP, pour finalement évaluer la concordance de ces deux estimations, qui traduira la pertinence avec laquelle les RCP reflètent les évidences scientifiques disponibles dans ce domaine.

### 3 Méthodes

#### 3.1 Antiépileptiques actuellement commercialisés en Suisse

Vingt-trois antiépileptiques commercialisés en Suisse ont été inclus dans ce travail :

<b>Barbituriques et dérivés</b>	<b>Saccharoses</b>
Phénobarbital (Aphénylbarbite <sup>®</sup> ) Primidone (Mysoline <sup>®</sup> )	Topiramate (Topamax <sup>®</sup> )
<b>Hydantoïnes</b>	<b>Pyrrolidines</b>
Phénytoïne (Phenhydan <sup>®</sup> )	Lacosamide (Vimpat <sup>®</sup> ) Lévétiracetam (Keppra <sup>®</sup> )
<b>Succinimides</b>	<b>Analogues GABA</b>
Ethosuximide (Petinimid <sup>®</sup> ) Mésuximide (Petinutin <sup>®</sup> )	Gabapentine (Neurontin <sup>®</sup> ) Prégabaline (Lyrica <sup>®</sup> )
<b>Benzodiazépines</b>	<b>Phényltriaazines</b>
Clonazepam (Rivotril <sup>®</sup> ) Clobazam (Urbanyl <sup>®</sup> )	Lamotrigine (Lamictal <sup>®</sup> )

<b>Carboxamides</b>	<b>Sulfamidés</b>
Carbamazepine (Tégréto <sup>®</sup> ) Oxcarbazepine (Trileptal <sup>®</sup> ) Rufinamide (Inovelon <sup>®</sup> )	Sultiame (Ospolot <sup>®</sup> ) Zonisamide (Zonegran <sup>®</sup> )
<b>Dérivés d'acide gras</b>	<b>Bipyridines</b>
Valproate (Dépakine <sup>®</sup> ) Vigabatrine (Sabril <sup>®</sup> )	Perampanel (Fycompa <sup>®</sup> )
<b>Carbamates</b>	<b>Anilines</b>
Felbamate (Taloxa <sup>®</sup> )	Rétigabine (Trobal <sup>®</sup> )

### 3.2 Caractéristiques pharmacologiques des antiépileptiques

Un premier tableau résume les données de pharmacocinétique des antiépileptiques et leur mécanismes d'actions : biodisponibilité F (%), liaison aux protéines plasmatiques (%), demi-vie  $t_{1/2}$  (h), poids moléculaire (g/mol), temps de pic  $T_{max}$  (h), fraction retrouvée sous forme inchangée dans l'urine (%), volume de distribution (l/kg), clairance rénale, totale ou orale (l/h/kg), existence d'un métabolite actif et principal mécanisme d'action. Ces données ont été extraites en premier lieu du RCP accédé via Swissmedicinfo, en tenant compte des rubriques « Pharmacocinétique » et « Données précliniques ». Lorsque ces informations n'étaient pas disponibles, le livre Goodman et Gilman a été consulté [5]. Les informations manquantes ont été complétées par un article de référence [12], Micromedex [13], Product Information [14] et PubChem. [17].

### 3.3 Recommandation des fabricants et score de compatibilité avec l'allaitement

Le second tableau est consacré aux informations sur l'allaitement disponibles dans les RCP. Seuls les médicaments originaux ont été considérés, les génériques reprenant en principe la même information. Les rubriques « contre-indication », « grossesse et allaitement » et « données précliniques » des RCP ont été parcourues de manière systématique pour chaque médicament.

Les critères suivants ont été recherchés :

- Contre-indication : l'utilisation du médicament est-elle contre-indiquée pendant l'allaitement ?
- Grossesse et allaitement : retrouve-t-on
  - la mention claire d'une contre-indication concernant l'allaitement ?
  - les informations précises sur l'excrétion dans le lait et l'exposition chez l'allaité (*milk to plasma ratio*, dose à l'enfant rapportée au poids corporel, concentration plasmatique chez le nouveau-né) ?
  - la description de données humaines précises ?
  - le nombre de nourrissons observés ?
  - la description des effets indésirables potentiels ?
- Données précliniques : les données animales concernant le passage du médicament dans le lait sont-elles rapportées ?

Les recommandations données par les fabricants concernant l'utilisation des médicaments pendant d'allaitement ont été résumées en un score. Ce dernier évalue la compatibilité avec l'allaitement et s'étend de 1 à 5, la signification de chaque niveau étant :

- 1 : oui, autorisé,
- 2 : oui, autorisé sous surveillance,
- 3 : sécurité incertaine,
- 4 : déconseillé,
- 5 : clairement contre-indiqué.

Afin de valider ce score, les extraits de RCP ont été lus par 10 personnes issues du monde médical (étudiants en médecine ( $n=6$ ), médecin FMH ( $n=1$ ), médecin assistant ( $n=3$ )). Ils ont évalué les recommandations des fabricants en utilisant le même score. Le détail de ces évaluations se trouvent dans les *Annexes*.

La concordance entre les personnes qui ont participé à la validation du score a été évaluée grâce au coefficient *kappa*, défini au point 3.5 ci-après. Les limites d'interprétation du coefficient *kappa* appliqué globalement à travers tous les sujets nous ont incités à calculer aussi un *coefficient de corrélation intraclasse*. Le coefficient *kappa* caractérisant la concordance entre le score évalué par l'auteure et la moyenne des scores évalués par l'ensemble des validateurs a finalement été calculé.

### 3.4 Revue systématique de la littérature et score de compatibilité avec l'allaitement

Le troisième tableau résume les différentes données de la littérature concernant le passage des antiépileptiques dans le lait maternel : dose maternelle (mg/j), *milk to plasma ratio*, dose à l'enfant rapportée au poids corporel, concentration sanguine chez l'enfant, nombre de cas observés, effets indésirables mentionnés, conclusion sur la compatibilité avec l'allaitement, type d'étude (étude prospective ou *case report*).

Une recherche de littérature systématique sur MEDLINE/PubMed a été effectuée. Les dénominations générales ("Anticonvulsants"[Mesh] OR "Anticonvulsants" [Pharmacological Action]) puis le nom générique de chacun des 23 antiépileptiques disponibles en Suisse ont été introduits dans des requêtes associés aux mots-clés suivants : « Milk, Human » ou « Breastfeeding » ou « Lactation ». Chaque antiépileptique a également été recherché dans la base de données Lactmed [15]. Les critères d'exclusions suivants ont été appliqués : articles non-anglophones ( $n=69$ ), articles trop généraux, ne comprenant pas de données originales sur le passage des antiépileptiques dans le lait maternel, articles se basant sur des données animales ( $n=243$ ), articles non-originaux (*reviews*) ( $n=43$ ), données publiées dans des livres ( $n=26$ ) et articles impossible à se procurer ( $n=1$ ). En fin de compte, 75 parmi 457 articles ont été sélectionnés et résumés dans ce troisième tableau. La sélection des articles a été résumée dans un « flow chart ».

La compatibilité des antiépileptiques avec l'allaitement a été classée selon un score basé sur les informations obtenues dans la littérature. Ce score va de **1** à **5**, (**1** : allaitement parfaitement compatible, **2** : allaitement probablement compatible, **3** : sécurité incertaine mais allaitement autorisé sous surveillance, **4** : allaitement déconseillé, **5** : allaitement clairement contre-indiqué).

Le score a été élaboré selon les critères suivants :

- *parfaitement compatible* : aucun effet secondaire observé chez > 200 enfants allaités et pharmacocinétique favorable (RID <10%)
- *probablement compatible* : aucun effet secondaire observé chez minimum > 40 enfants allaités ou effets secondaires peu graves chez maximum <20 enfants allaités et pharmacocinétique favorable (RID <10%)
- *autorisé sous surveillance* : aucun effet secondaire observé chez 2 à 15 enfants allaités ou effets secondaires peu graves observés chez maximum <30 enfants et pharmacocinétique favorable (RID <20%)

- *déconseillé* : effets secondaires systémiques cliniquement significatifs observés, ou aucune information sur le passage des antiépileptiques dans le lait maternel disponible
- *contre-indication claire*: effets secondaires graves observés chez >50% des enfants allaités et mettant leur vie en danger.

### 3.5 Concordance entre littérature et RCP

Le coefficient *kappa* caractérisant la concordance entre le score ci-dessus basé sur la revue de littérature et le score précédemment appliqué par l’auteure à la lecture des RCP a été calculé, afin d’évaluer dans quelle mesure les RCP reflètent les évidences scientifiques disponibles en matière de sécurité des médicaments pendant l’allaitement. Rappelons que le coefficient *kappa* peut s’étendre de  $-1$  à  $+1$  et quantifie la concordance entre deux mesures supposées s’appliquer à une même série d’objets, en soustrayant le degré de concordance simplement attendu du fait du hasard. Le calcul de *kappa* est simple pour une mesure binaire (du type réussite/échec d’une série d’élèves à un examen selon deux examinateurs). Pour une mesure ordinale (du type notes d’une série d’élèves à un examen selon deux examinateurs), les calculs sont un peu plus compliqués et requièrent le recours à un logiciel statistique, en l’occurrence STATA. Dans les deux cas, la valeur du coefficient *kappa* s’interprète en terme de concordance *presque parfaite* ( $>0.8$ ), *forte* ( $0.6-0.8$ ), *moyenne* ( $0.4-0.6$ ), *faible* ( $0.2-0.4$ ), *négligeable* ( $0-0.2$ ) ou de *discordance* ( $< 0$ ).

## 4 Résultats

### 4.1 Caractéristiques pharmacologiques des antiépileptiques

Dérivés des barbituriques (phénobarbital, primidone): Les barbituriques agissent sur la majorité des crises épileptiques [5,16] à des doses moindres qu’utilisées en anesthésie. Ils n’ont pas d’efficacité sur les crises de types absences. Ils agissent sur la conduction GABA-ergique.

Hydantoïnes (phénytoïne) : Efficace dans tous les types de crises partielles et les crises tonico-cloniques, mais non dans les absences, elle agit principalement au niveau des canaux sodiques voltages dépendants. La *phénytoïne* a la particularité d’avoir une élimination non linéaire. [5]

Succinimides (ethosuximide, mésuximide) : Utilisés pour les traitements des crises d'absences, ils agissent au niveau des canaux calciques (T-type-currents) dans les neurones thalamiques. [5,17]

Benzodiazépines (clonazepam, clobazam) : indiquées pour le traitement de nombreux type de crises épileptiques (absences, crises atoniques ou myocloniques) et également dans le Syndrome de Lennox-Gastaut (clonazepam), les dérivés de la benzodiazépine agissent au niveau de la conduction GABA-ergique. Le *clobazam* est un agoniste partiel, et il induit donc moins d'effets secondaires que le *clonazepam*. [17]

Carboxamides (carbamazepine, oxcarbazépine, rufinamide) : utilisés pour le traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques, (l'*oxcarbazépine*, plus particulièrement chez les enfants [16,18] et le *rufinamide* en association avec d'autres antiépileptiques pour le syndrome de Lennox-Gastaut) [5], les dérivés du carboxamide agissent au niveau des canaux sodiques voltages-dépendants. [5]

Dérivés d'acides gras (valproate, vigabatrine) : efficace sur toutes les sortes de crises épileptiques [5,16], le *valproate* agit au niveau des canaux sodiques voltages dépendants et au niveau des canaux calciques de type T. [5] La *vigabatrine* est plutôt utilisée en association avec d'autres antiépileptiques dans les crises partielles complexes réfractaires chez les adultes. Elle a une structure analogue au GABA et inhibe irréversiblement la GABA-transaminase. [5]

Carbamates (felbamate) : il a une bonne efficacité dans la plupart des épilepsies et agit sur les canaux sodiques et calciques. Il potentialise les effets des autres antiépileptiques. [5]

Monosaccharides (topiramate) : utilisé pour tous les types de crise sauf les crises myocloniques, le *topiramate* agit notamment sur les canaux calciques et sodiques. [5]

Pyrrolidines (lacosamide, lévétiracetam) : Le *lacosamide* est utilisé en association avec d'autres antiépileptiques pour les crises épileptiques partielles. Il inactive les canaux sodiques voltages-dépendants. [5] Le *lévétiracetam* est utilisé pour tous les types de crises sauf les absences en association avec d'autres antiépileptiques. Il module les récepteurs SV2A. [5]

Analogues GABA (gabapentine, prégabaline) : utilisés dans les crises partielles, ils sont des agonistes du système GABA-ergique. [5]

Phényltriazaies (lamotrigine): utilisée dans toutes les crises sauf les crises myocloniques, la *lamotrigine* agit au niveau des canaux sodiques voltages-dépendants et également sur les canaux calciques. [5]

Sulfamidés (sultiame, zonisamide): utilisé chez les enfants souffrant d'épilepsies à paroxysme rolandique, le mécanisme du *sultiame* est peu clair. [6] Le *zonisamide* est utilisé en association dans les crises partielles et agit au niveau des canaux calciques de type T en les inhibant et au niveau des canaux sodiques en les maintenant inactivés. [5]

Bipyridines (perampanel): un des derniers antiépileptiques mis sur le marché, le *perampanel* est un inhibiteur non compétitif du récepteur AMPA. [17] Il est utilisé en association avec d'autres anticonvulsifs pour les crises d'épilepsies partielles ou tonico-cloniques. [3,6]

Anilines (rétigabine): utilisée uniquement en association chez l'adulte pour traiter des crises focales réfractaires et agirait au niveau des canaux potassiques et diminuerait l'excitabilité des membranes cellulaires. [6]

Concernant leurs caractéristiques pharmacologiques, les antiépileptiques ont tous une biodisponibilité quasi totale proche de 100%, sauf la gabapentine et la rétigabine qui s'approchent de 60%. Parmi ceux qui sont très peu liés aux protéines plasmatiques, on trouve l'éthoxusimide, la vigabatrine, le lévétiracetam, la gabapentine et la prégabaline. D'autres ne sont que faiblement liés aux protéines plasmatiques (jusqu'à 30%): la primidone, le mésuximide, le rufinamide, le felbamate, le lacosamide, le sultiame et le topiramate. Les anciens antiépileptiques se caractérisent tous par un fort degré de liaison protéique. Les demi-vies des antiépileptiques peuvent varier énormément allant de quelques heures à quelques jours. Par exemple, le perampanel a une demi-vie allant jusqu'à 130 heures. La phénytoïne est le seul antiépileptique à avoir une cinétique d'élimination non linéaire du fait d'un métabolisme enzymatique saturable. Un tableau regroupant toutes les caractéristiques pharmacologiques des antiépileptiques se trouve dans les Annexes.

## 4.2 Recommandation des fabricants et score de compatibilité avec l'allaitement

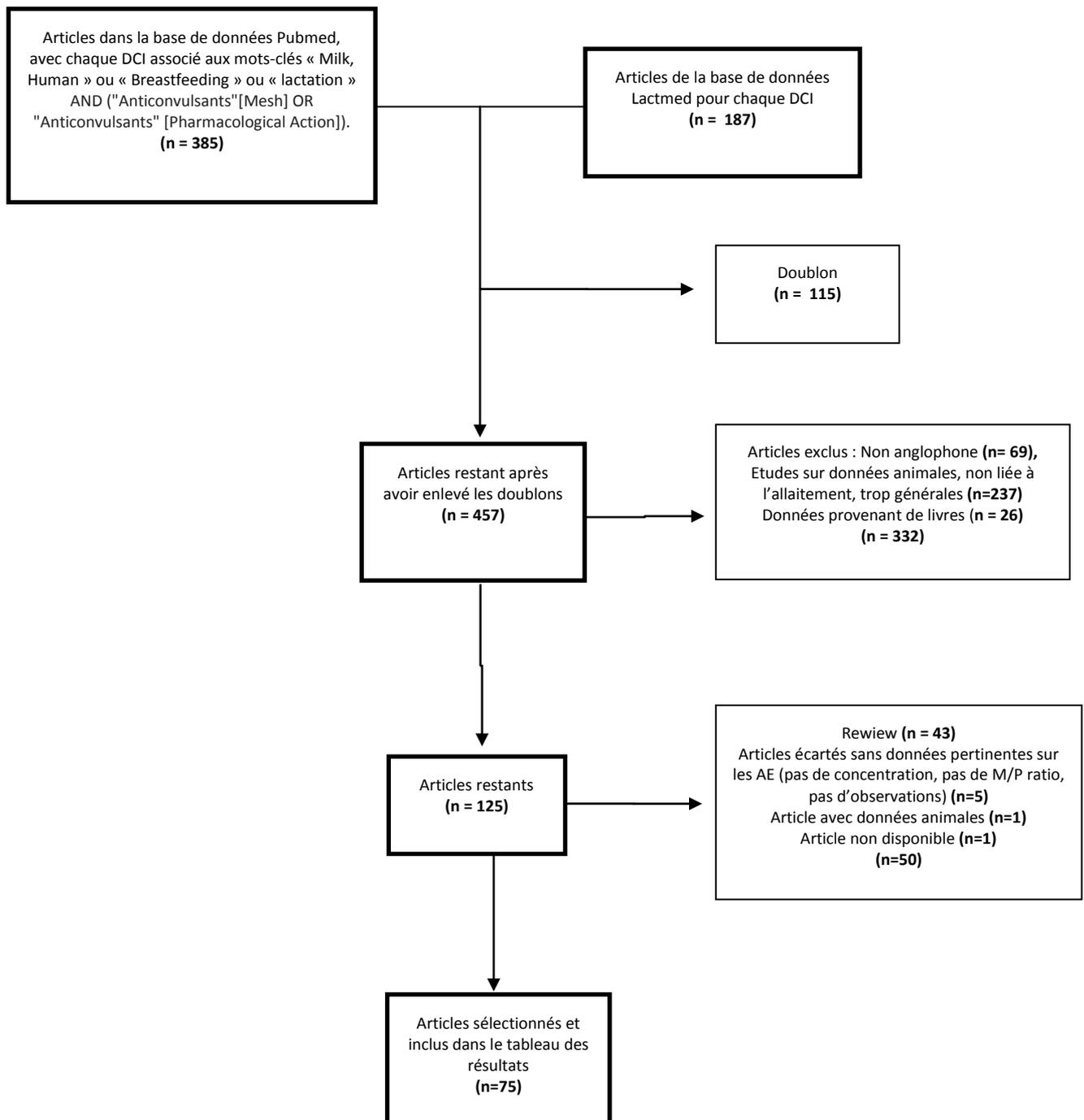
Sur les vingt-trois antiépileptiques commercialisés en Suisse, seul l'Urbanyl<sup>®</sup> et l'Ospolot<sup>®</sup> ont une contre-indication explicite à l'allaitement dans la rubrique « Contre-Indications » du RCP. Toutefois l'on retrouve la mention d'une contre-indication à l'allaitement dans la rubrique « Grossesse et Allaitement » pour les antiépileptiques suivants : Petinimid<sup>®</sup>, Petinutin<sup>®</sup>, Rivotril<sup>®</sup>, Trileptal<sup>®</sup>, Zonegran<sup>®</sup> et Fycompa<sup>®</sup>.

Seulement huit RCP contiennent des informations sur le passage du médicament dans le lait maternel (Aphenylbarbite<sup>®</sup>, Mysoline<sup>®</sup>, Petinimid<sup>®</sup>, Tégrétol<sup>®</sup>, Dépakine<sup>®</sup>, Lamictal<sup>®</sup>, Lyrica<sup>®</sup>, Zonegran<sup>®</sup>). Un Milk/Plasma ratio est mentionné dans le RCP de sept médicaments et une concentration sérique chez l'enfant allaité dans le RCP de deux médicaments (Lamictal<sup>®</sup> et Lyrica<sup>®</sup>). Il n'y a aucune information sur la dose relative au poids corporel reçue par l'enfant.

L'existence de données humaines concernant le passage dans le lait maternel est mentionnée dans le RCP de huit antiépileptiques (Aphenylbarbite<sup>®</sup>, Mysoline<sup>®</sup>, Tégrétol<sup>®</sup>, Dépakine<sup>®</sup>, Taloxa<sup>®</sup>, Lamictal<sup>®</sup>, Lyrica<sup>®</sup>, Topamax<sup>®</sup>). Selon le RCP de dix antiépileptiques il n'existerait pas de données humaines (Phenhydan<sup>®</sup>, Petinimid<sup>®</sup>, Petinutin<sup>®</sup>, Rivotril<sup>®</sup>, Urbanyl<sup>®</sup>, Trileptal<sup>®</sup>, Sabril<sup>®</sup>, Neurontin<sup>®</sup>, Keppra<sup>®</sup>, Zonegran<sup>®</sup>). Les cinq restants (Inovelon<sup>®</sup>, Vimpat<sup>®</sup>, Ospolot<sup>®</sup> et Fycompa<sup>®</sup> et Trobalt<sup>®</sup>) ne donnent aucune information.

Aucune observation d'enfants allaités n'est mentionnée dans les RCP. Les effets secondaires qui pourraient survenir chez l'enfant allaité sont mentionnés dans le RCP de six antiépileptiques (Aphenylbarbite<sup>®</sup>, Mysoline<sup>®</sup>, Phenhydan<sup>®</sup>, Tégrétol<sup>®</sup>, Taloxa<sup>®</sup>, Lamictal<sup>®</sup>). Les données précliniques concernant l'allaitement sont citées seulement dans les RCP du Tégrétol<sup>®</sup>, du Taloxa<sup>®</sup> et du Fycompa<sup>®</sup>. Un tableau regroupant toutes les informations concernant l'allaitement issues des rubriques « Contre-indication », « Grossesse et Allaitement » et « Données précliniques » provenant des RCP se trouve dans les *Annexes 2*.

### 4.3 Revue systématique de la littérature et score de compatibilité avec l'allaitement



Un total de 75 articles ont été identifiés, portant sur seulement quinze antiépileptiques : phénobarbital ( $n=4$ ), primidone ( $n=4$ ), phénytoïne ( $n=5$ ), ethosuximide ( $n=5$ ), clonazepam ( $n=3$ ), carbamazépine ( $n=13$ ), oxcarbazépine ( $n=4$ ), valproate ( $n=9$ ), vigabatrine ( $n=1$ ), topiramate ( $n=4$ ), levetiracetam ( $n=6$ ), gabapentine ( $n=3$ ), prégabaline ( $n=2$ ), lamotrigine

( $n=16$ ) et zonisamide ( $n=4$ ). Aucun article n'a été identifié pour les huit autres antiépileptiques (mésuximide, clobazam, rufinamide, felbamate, lacosamide, sultiame, pérampanel et rétigabine). Le tableau ci-dessous résume les 75 articles issus de la littérature. Le tableau 4 se trouvant dans les *Annexes 2* détaille les données extraites de toutes les études individuellement.

**Tableau 1 :** Résumé des informations sur le passage des antiépileptiques dans le lait maternel issus de la littérature.

	Cas observés (n)	M/P ratio	Dose à l'enfant rapporté au poids corporel	Concentration sanguine chez l'enfant	Effets indésirables mentionnés	Conclusion	Score
<b>Barbituriques</b>							
<b>PHENOBARBITAL (n=4)</b>	54	0.3-0.64	⊙	2.0-54.71 µg/ml	Succion absente et léthargie (1 cas), sevrages, sédation (7 cas)	Allaitement encouragé pour éviter les symptômes de sevrage et surveillance des concentrations par monitoring	2
<b>PRIMIDONE (n=4)</b>	41	0.4-0.86	<u>RID</u> : 0.96-3.2% <u>TID</u> : 2 mg/kg	2.5 et 0.7 µg/ml	Symptômes de sevrage (crises épileptiques, 1 cas) et sédation, 7 cas)	Allaitement encouragé pour éviter les symptômes de sevrage, avec monitoring des concentrations des AE	2
<b>Hydantoïne</b>							
<b>PHENYTOINE (n=5)</b>	14	0.06-0.52	<u>RID</u> : <5%	Indétectable à <5µmol/l	Léthargie continue (1 cas), sédation et méthémoglobinémie (1 cas), aucun observé (11 cas)	Allaitement sous PH autorisé mais nécessité de monitoring des effets indésirables	3
<b>Succinimides</b>							
<b>ETHOSUXIMIDE (n=5)</b>	21	0.79-1.3	<u>RID</u> : 1.28-13%* <u>TID</u> : 3.6 à 11.0 mg/kg	Entre 24 et 75% de CM	Enfant avec peu de succion (4 cas), sevrage (5 cas), sédation (7 cas), aucun observé (5 cas)	Semble compatible avec l'allaitement, malgré effets indésirables. Monitoring nécessaire.	3
<b>Benzodiazépines</b>							
<b>CLONAZEPAM (n=3)</b>	13	~0.3	<u>RID</u> : 2.5%	1ng/l -4.7 µg/ml (métabolite : <0.5 - 2 ng/ml)	Apnée et hypotonie (1 cas), aucun observé (11 cas)	CLP semble compatible avec l'allaitement, mais les enfants allaités devraient avoir un monitoring, car risque d'accumulation (longue demi-vie)	3
<b>Carboxamides</b>							
<b>CARBAMAZEPINE (n=13)</b>	98	<b>CBZ</b> : 0 -1.8 <b>CBZE</b> : 0.0- 2.75	<u>RID</u> : 3-8% <u>TID</u> <b>CBZ</b> : 0.37-0.87mg/kg <b>CBZE</b> : 0.062-0.212 mg/kg	<0.5 ng/l -4.7 µg/ml	Cholestase transitoire (1 cas), ictère + dysfonction hépatique transitoire (2 cas), sédation (9 cas), succion faible (2 cas), sevrage (1 cas), prise de poids insuffisante (1 cas), aucun observé (80 cas)	Nécessité de monitoring et surveillance des effets indésirables.	2

<b>OXCARBAZEPINE</b> (n=4)	6	<b>OXC :</b> 0.5-0.9 <b>10-OH- CB :</b> 0.77- 0.92%	<u>RID</u> <b>OXC :</b> 1.5-1.7 % <u>TID</u> <b>OXC :</b> 0.08µg /ml <b>10-OH-CB :</b> 0.2 µg /ml	<b>OXC :</b> ~5% de la CM <b>10-OH-CB :</b> <0.1 µg/ml et 0.2 µg/ml	Aucun observé (1 cas)	OXC semble compatible avec l'allaitement, mais précaution requise.	3
<b>Dérivés d'acides gras</b>							
<b>VALPROATE</b> (n=9)	56	0.013- 0.096	⊙	indétectable à 13.4µg/ml	Hyperbilirubinémie néonatale (1 cas), thrombocytopénie (1 cas), aucun observé (25 cas)	Allaitement sous VA semble compatible avec l'allaitement.	2
<b>VIGABATRINE</b> (n=1)	2	<1	<u>RID :</u> 0.96 - 3.6 %	⊙	aucun observé (2 cas)	Allaitement semble sûr, une telle dose n'ayant aucun effet sur l'enfant allaité	3
<b>Saccharoses</b>							
<b>TOPIRAMATE</b> (n=4)	13	0.67-1.2	<u>RID :</u> 3-23% <u>TID :</u> ~0.1-0.7 mg/kg/j	d'indétectable à 2.82µmol/l	diarrhée (1 cas), aucun observé (12 cas)	L'allaitement semble compatible, mais conseil de monitoring des concentrations et des effets indésirables	3
<b>Pyrrolidines</b>							
<b>LEVETIRACETAM</b> (n=7)	51	0.76-3.09	<u>RID :</u> 2.4 mg/kg/j (7.9 % dose maternelle) <u>TID :</u> ~8mg/kg/j	4 à 20 µmol /l	Hypotonie (1 cas), sédation (1 cas), vomissement et perte de poids, prise de poids insuffisante (1 cas), aucun observé (47 cas)	L'allaitement sous LVT semble possible, nécessité de monitoring, surtout si d'autre AE sont pris et d'autres études sont nécessaires.	2
<b>Analogues GABA</b>							
<b>GABAPENTINE</b> (n=3)	14	0.54-2.00	<u>RID :</u> 2.34% 0.2-1.3 mg/kg/j	<4.0µmol/l à < 12% de la CM	Aucun observé (14 cas)	L'allaitement sous GBP semble sûr mais le monitoring des effets indésirables est conseillé en attendant plus d'informations	3
<b>PREGABALINE</b> (n=2)	11	0.34-0.96	<u>RID :</u> 7% <u>TID :</u> 0.31 mg/kg/j	2.7 µM, 8% de la CM	Aucun observé (1 cas)	Dans une étude, l'allaitement a été interdit pendant le traitement jusqu'à 72 h après la dernière dose. Dose de prégabaline dans le LM très faible. (études contradictoires)	3
<b>Phényltriaziens</b>							
<b>LAMOTRIGINE</b> (n=16)	416	0.21-0.96	<u>RID :</u> 2-20% <u>TID :</u> 0.51-1.75 mg/kg/j	<0.1 -12.7 mg/ml	Hypotonie et jaunisse (1 cas), apnée (1 cas), hyperexcitabilité motrice (1 cas), thrombocytose moyenne (7 cas), aucun (22 cas)	LTG probablement compatible avec allaitement à des doses jusqu'à 500 mg/j. Observations plutôt rassurantes mais monitoring justifié.	3
<b>Sulfamidés</b>							
<b>ZONISAMIDE</b> (n=4)	6	0.41-1.03	<u>RID</u> ~44% et 36 % <u>TID :</u> ~2.7 mg/kg/j et 0.77 mg/kg/j	Indétectable à 3.9 mg/ml	Aucun observé (6 cas)	Allaitement pendant la 1 <sup>ère</sup> semaine possible, puis passage à un allaitement partiel recommandé. Surveillance des effets secondaires.	3

Le *phénobarbital* semble avoir un M/P < 1 (intervalle : 0.3-0.64) et des concentrations sanguines chez l'enfant variant entre 2.0-54.71 µg/ml. Sur 54 cas observés, 8 ont présenté des effets secondaires : 1 enfant est devenu léthargique avec une absence de réflexe de succion et 7 ont eu des symptômes de sevrage à l'arrêt de l'allaitement. L'ensemble des études ne montre pas une incompatibilité du phénobarbital avec l'allaitement, il est même recommandé pour éviter les symptômes de sevrage pour les enfants exposés durant la grossesse. Il est cependant recommandé de bien surveiller la survenue d'effets secondaires. [20,21,22,23]

Le M/P ratio de la *primidone* est de <1 (intervalle : 0.4-0.86), avec des concentrations chez 2 nourrissons allaités de 2.5 et 0.7 µg/ml. Les effets indésirables observés chez les nourrissons sont des symptômes de sevrage, sous forme notamment de crises épileptiques chez les enfants qui n'ont pas été allaités. L'ensemble des études conclue que la dose de *primidone* ingérée par les enfants allaités est minime et l'allaitement devrait être encouragé pour éviter les symptômes de sevrages, avec monitoring des effets secondaires. [21,22,24,25]

Le M/P ratio de la *phénytoïne* est <1 (intervalle : 0.06-0.52) avec des concentrations chez les bébés allaités qui vont de l'indéetectable à <5µmol/l. Des effets indésirables ont été observés chez 2 enfant, un souffrant de léthargie continue et l'autre de sédation avec cyanose et choc hémorragique (méthémoglobinémie), respectivement. Il n'y a eu aucun effet secondaire observé chez 11 autres enfants. L'ensemble des études ne contre-indiquent pas l'allaitement sous *phénytoïne* mais recommandent un monitoring soigneux des enfants allaités. [26, 27, 28, 29, 30]

Le M/P ratio de l'*ethosuximide* peut atteindre des valeurs >1 (intervalle : 0.79-1.03) avec des concentrations chez le nouveau-né correspondant de 24 à 75% des concentrations maternelles sériques. Parmi les effets indésirables, =4 enfants ont présenté un réflexe de succion diminué, 5 enfants non allaités ont présenté des symptômes de sevrage, 7 une sédation (parmi ces enfants affectés, six ont une mère prenant d'autres antiépileptiques). Chez 5 enfants, aucun effet indésirable n'a été observé. L'ensemble des études conclut que l'allaitement sous *ethosuximide* paraît sans danger, mais qu'un monitoring des effets secondaires est nécessaire. [31 32, 33, 34, 35]

Le *clonazepam* a un M/P ratio d'environ 0.3 et les concentrations sériques chez le nouveau-né s'étendent entre <1ng/l et 4.7 µg/ml. Des épisodes d'apnées associés à une hypotonie ont été observés chez 1 nourrisson. Aucun effet secondaire n'est à signaler chez 11 autres. Le

*clonazepam* semble sûr pendant l'allaitement, mais le monitoring est recommandé. [28, 36, 37]

La *carbamazépine* et son métabolite, la 10-dihydroxy-carbazépine ont un M/P ratio qui varie entre 0-1.8 et 0-2.75, respectivement. Malgré un passage important dans le lait maternel, les concentrations de *carbamazépine* chez le nouveau-né restent basses (intervalle : <0.5 ng/l -4.7 µg/ml). Les effets secondaires signalés sont une cholestase transitoire (n=1), un ictère avec dysfonction hépatique transitoire (n=2), une sédation (n=9), un réflexe de succion insuffisant (n=2) et des symptômes de sevrage (n=1). Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence chez 80 Enfants dont l'observation es rapportée. L'allaitement sous *carbamazépine* semble sûr en raison des faibles concentrations retrouvées chez le nouveau-né, mais la grande variabilité inter-individuelle et la possibilité d'intolérances de type immuno-allergique justifient le monitoring des concentrations et du status des nourrissons [25,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48]

L'*oxcarbazépine* a un M/P ratio <1 (intervalle : 0.5-0.9) avec des concentrations sériques chez l'enfant équivalant à environ 5% des concentrations maternelles (intervalle : <0.1– 0.8 µg/ml). Aucun effet indésirable, ni anomalie ou retard du développement à 5 ans n'a été signalé chez 1 cas publié. Même si le transfert de l'*oxcarbazépine* dans le lait maternel est important, les concentrations retrouvées chez le nouveau-né sont basses. Ainsi, l'allaitement sous ce médicament ne serait pas contre-indiqué, sous réserve de précautions. [49,50,51,52]

Le M/P ratio du *valproate* est largement <1 (intervalle : 0.013-0.096) avec des concentrations sériques chez l'enfant qui vont de l'indéetectables à 13.4 µg/ml. Les effets indésirables signalés sont une hyperbilirubinémie néonatale évoluant favorablement (n=1) et une thrombocytopénie (n=1). Aucun effet indésirable n'a été observé chez 25 autres cas publiés.

Les concentrations de ce médicament étant basses chez le nouveau-né et le *valproate* ne passant que très peu dans le lait maternel, l'allaitement sous *valproate* est considéré comme sûr et ne devrait pas être contre-indiqué. [37, 48, 53, 54, 55,56,57,58,59,60]

Le M/P ratio de la *vigabatrine* est <1 (R-énantiomère : étendue : 0.14- 0.86; S énantiomère : 0.042-0.22). Aucune concentration chez l'enfant allaité n'a été mesurée et aucun effet secondaire n'a été signalé (n=2). L'étude conclut que les concentrations obtenues chez l'enfant seraient faibles, correspondent à 4% de la dose maternelle ajustée au poids. [60]

Le *topiramate* a un M/P ratio variant de 0.67 à 1.2 avec des concentrations sériques chez l'enfant allant de l'indéetectable à 2.82 µmol/l. Les effets secondaires signalés sont des diarrhées qui se sont améliorés lors de l'arrêt de l'allaitement (n=1). Chez 12 autres enfants, aucun effet secondaire n'a été observé. Le *topiramate* ne semble pas être contre-indiqué pendant l'allaitement mais un monitoring est recommandé. D'autres études sont nécessaires, étant donné le passage dans le lait maternel qui peut être conséquent. [61,62, 63, 64]

Le M/P ratio du *lévétiracetam* varie énormément pouvant dépasser 1 (intervalle : 0.76-3.09) avec des concentrations plutôt basses chez l'enfant allaité allant de 4 à 20 µmol /l. Les effets secondaires signalés sont une hypotonie (n=1), une sédation avec vomissements et perte de poids associés (n=1) et une prise de poids insuffisante (n=1). Aucun effet secondaire n'est à signaler chez 47 autres enfants. L'ensemble des études montre que l'allaitement sous *lévétiracetam* est sûr malgré un passage important possible dans le lait maternel. Un monitoring est toutefois nécessaire. [24, 66,67,68,69, 87]

La *gabapentine* a un M/P ratio qui peut excéder 1 (range : 0.54-2), avec des concentrations chez le nouveau-né qui vont de l'indéetectable jusqu'à <12% des concentrations maternelles. Aucun effet indésirable n'a été observé chez (n=15). Malgré le passage important de la *gabapentine* dans le lait maternel, les concentrations retrouvées sont basses et l'allaitement semble être sûr. Un monitoring est cependant recommandé. [70,71,72]

La *prégabaline* a un M/P ratio <1 (intervalle : 0.34-0.96) avec une concentration mesurée de 2.7 µM, équivalent à 8% de la concentration maternelle (n=1). Aucun effet secondaire n'a été signalé (n=1). Le passage lacté est à la fois jugé important [73] et faible [74]. Les concentrations retrouvées chez l'allaité sont toutefois peu élevées. [73]

La *lamotrigine* a un M/P ratio <1 (range : 0.21-0.96) et des concentrations chez l'enfant allaité variant de <0.1 à 12.7 mg/ml. Les effets secondaires observés ont été une hypotonie associée à un ictère (n=1), des épisodes d'apnée (n=1), une hyperexcitabilité motrice (n=1), une thrombocytose moyenne (n=7) alors que chez 22 autres nourrissons aucun effet secondaire n'a été observé. La *lamotrigine* est probablement compatible avec l'allaitement jusqu'à des doses de 500 mg/j, mais nécessite un monitoring, compte tenu d'un cas d'apnée décrit dans la littérature.[76-90]

Le M/P ratio du *zonisamide* varie entre 0.41 et 1.3 et les concentrations mesurées chez l'enfant allaité vont de l'indéetectable à 3.9 mg/ml. [91,92,93,94]. Aucun effet secondaire n'est

à signaler chez 6 nourrissons observés. L'allaitement, sous surveillance des concentrations ne semble pas contre-indiqué sous *zonisamide*, surtout la première semaine, mais des auteurs conseillent d'allaiter partiellement. [91] Le M/P ratio semble augmenter avec le temps. [93]

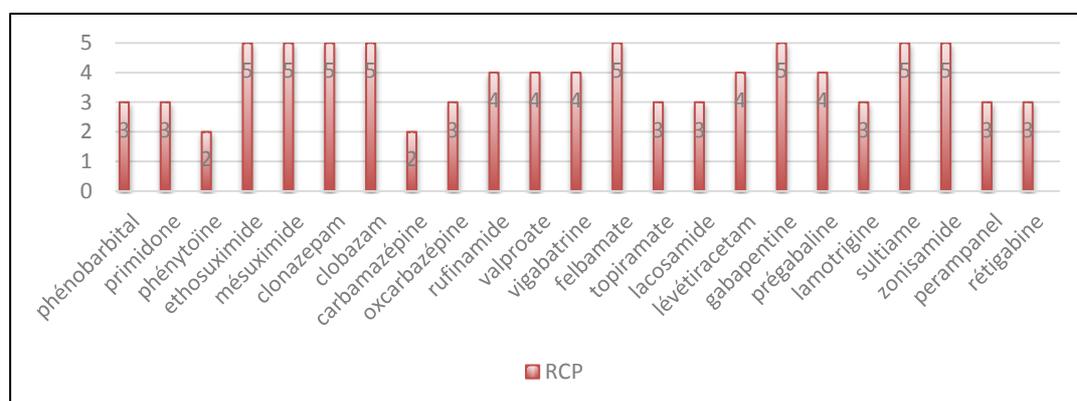
En résumé, selon les critères définis pour le score de compatibilité avec l'allaitement basé sur les données de la littérature, le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine, le valproate et le lévétiracetam sont *probablement compatibles* avec l'allaitement (score 2). La phénytoïne, l'éthosuximide, le clonazepam, l'oxcarbazépine, la vigabatrine, le topiramate, la gabapentine, la prégabaline, la lamotrigine, le zonisamide sont *autorisés sous surveillance* (score 3). Le mésuximide, le clobazam, le rufinamide, le felbamate, le lacosamide, le sultiame, le pérampanel et la rétigabine sont *déconseillés* pendant l'allaitement (score 4).

#### 4.4 Concordances des scores de compatibilité avec l'allaitement

L'élaboration de scores répondait au besoin d'utiliser une échelle ordinale pour classer les médicaments selon leur degré de compatibilité avec l'allaitement, le long d'un continuum s'étendant entre deux extrémités : d'un côté les médicaments connus pour être parfaitement sûrs sur la base d'évidences abondantes, de l'autre côté les médicaments explicitement caractérisés comme dangereux pour le nourrisson. Pour chacun des médicaments, le score a été déterminé d'une part à partir de la simple lecture du RCP et d'autre part à partir de l'ensemble des données publiées disponibles collectées durant la revue systématique de littérature.

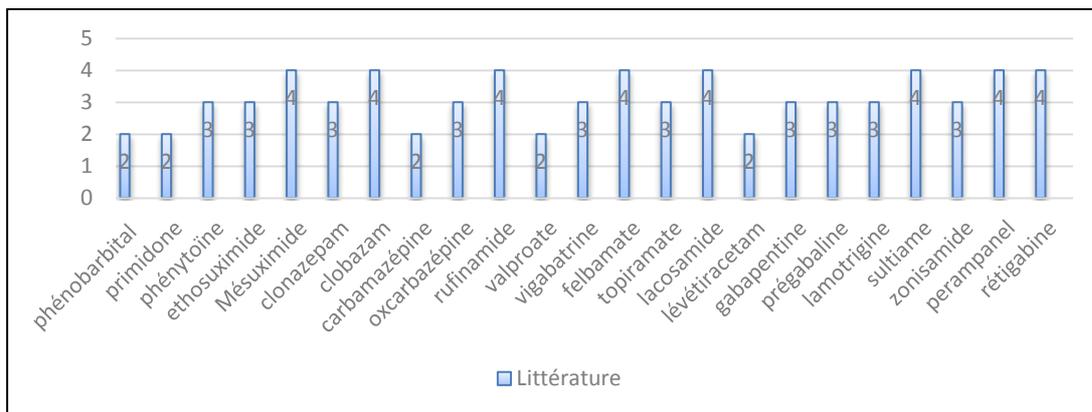
Le premier graphique, ci-dessous, résume les scores de compatibilité de l'allaitement selon les recommandations du fabricant, tels qu'attribués par l'auteure de ce travail.

**Graphique 1** : Score de compatibilité avec l'allaitement selon les recommandations du fabricant



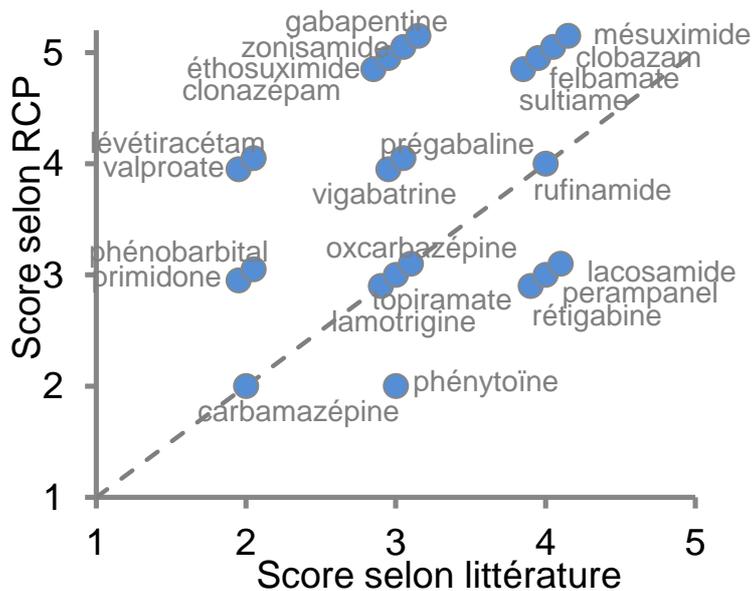
Concernant ce score, la traduction des informations du RCP en score n'étant pas triviale, l'exercice a été effectué par 10 témoins issus du monde médical en sus de l'auteure afin de valider l'utilisation de ces scores et d'observer la variabilité entre différents utilisateurs. La concordance entre les observateurs, a été évaluée grâce au coefficient kappa. Le *kappa global* calculé en considérant ces scores comme qualitatifs est de **0.28**, ce qui correspond à une concordance faible ; on relève cependant une concordance moyenne pour l'utilisation des scores 2 et 4. Le coefficient de corrélation intraclass calculé sur l'ensemble des scores, considérés comme ordonnés selon une métrique précise, s'élève à **0.57**, correspondant à une concordance moyenne. Si l'on compare la moyenne des témoins avec le score donné par l'auteure, on trouve une valeur *kappa sur scores ordonnés* de **0.60**, indiquant une concordance moyenne à bonne. Le détail de ces analyses de concordance figure en *Annexe*. Le second graphique résume le score de compatibilité avec l'allaitement dérivé de la revue systématique de littérature.

**Graphique 2** : Score de compatibilité avec l'allaitement selon la littérature



Les critères d'application de ces valeurs de score étant directement vérifiables à partir des tableaux résumant les données extraites de la littérature, nous n'avons pas envisagé de validation particulière pour l'emploi de ce score.

Le graphique ci-dessous résume enfin la concordance entre le score issu de la littérature et le score dérivé des RCP. On le voit, seules 5 des 23 valeurs de score sont sur la ligne de parfaite concordance. Aucun antiépileptique n'a cependant obtenu le score de 1 « autorisé sans réserve » selon les RCP ni selon la revue de littérature. Les données de la littérature n'ont pas donné lieu à l'attribution de scores de 5 « allaitement clairement contre-indiqué », alors qu'une telle contre-indication est prononcée par les RCP de 8 médicaments.



Les recommandations du fabricant déconseillent l'allaitement sous *phénobarbital* et sous *primidone*, contrairement à la littérature. L'allaitement sous *phénytoïne* est autorisé sous surveillance par les fabricants, ce qui concorde avec nos résultats recherchés dans la littérature. Concernant l'*éthosuximide* et le *clonazepam*, les fabricant, l'allaitement est fortement contre-indiqué ce qui n'est pas en accord avec les données dans la littérature. Les recommandations pour la *carbamazépine* sont en accord avec nos résultats. Ce qui n'est pas le cas pour celles de l'*oxcarbazépine*, ni du *valproate*, de la *vigabatrine*, du *topiramate*, du *lévétiracétam*, de la *gabapentine*, de la *prégabaline*, de la *lamotrigine*, du *zonisamide* et de la *vétigabine*.

Le calcul du coefficient de concordance *kappa* entre les scores dérivés des RCP et ceux issus de la revue de littérature montrent une valeur à **0.08**, indiquant une concordance absolument négligeable. Si l'on substitue le score moyé dérivé des RCP par les 10 témoins validateurs, la concordance avec la littérature reste extrêmement faible avec un *kappa* de **0.12**.

## 5 Discussion

### 5.1 Compatibilité des antiépileptiques avec l'allaitement : Que retenir ?

Si l'on se réfère aux données publiées dans la littérature, il n'y a aucun antiépileptique qui contre-indique absolument l'allaitement en raison d'une dangerosité importante avérée. Les données sont cependant globalement rares, et même inexistantes pour certaines substances. Néanmoins, la pauvreté des données ne doit pas être synonyme de contre-indication absolue. En effet, pour les médicaments les moins documentés en terme de sécurité pendant l'allaitement, l'estimation du passage dans le lait maternel et les données pharmacologiques disponibles font plutôt conclure à un allaitement « déconseillé faute d'informations suffisantes » sur la base d'une approche rationnelle et d'un examen des évidences disponibles ; cette évaluation n'exclut pas qu'une mère désireuse d'allaiter puisse le faire, à condition de mettre en place un suivi attentif de l'état clinique du nourrisson.

Pour le *phénobarbital* une variabilité importante de concentrations plasmatiques a été observée chez les enfants exposés via le lait maternel. Des effets indésirables (sédation, léthargie) ont été observés chez quelques enfants.. Ceci ne contre-indique pas l'utilisation du phénobarbital pendant l'allaitement, mais justifie une surveillance attentive de l'enfant. Selon Khunz et al. 1988 [22] l'allaitement sous phénobarbital est même conseillé, afin d'éviter les symptômes de sevrages. L'allaitement sous primidone devrait être également encouragé, pour les mêmes raisons. Une surveillance (sédation) des enfants allaités est toutefois nécessaire. La *phénytoïne* passe faiblement dans le lait maternel et ne serait également pas contre-indiqué pendant l'allaitement. Puckett et al. 1982 [26] montre que la clairance de la *phénytoïne* serait accélérée avec l'allaitement. L'*ethosuximide*, peut passer de manière importante dans le lait maternel et les concentrations sanguines d'éthosuximide peuvent atteindre 75% des concentrations plasmatiques maternelles. Quelques cas d'effets indésirables (succion faible, sédation) ont été rapportés dans la littérature, justifiant une surveillance étroite des enfants exposés via le lait maternel. L'allaitement sous *clonazepam* semble sûr, avec de très faibles concentrations retrouvées chez le nourrisson. Toutefois, il s'agit d'une benzodiazépine à demi-vie longue et il existe un risque d'accumulation chez l'enfant exposé via le lait maternel. Un cas d'apnée et d'hypotonie a été rapporté dans la littérature et une surveillance d'effets indésirables est recommandée. La *carbamazépine* passe dans le lait maternel et des concentrations plasmatiques allant jusqu'à 60% des concentrations maternelles ont été

observées. Trois cas d'atteinte hépatique transitoires et quelques cas de sédation ont été rapportés dans la littérature. L'allaitement sous carbamazépine n'est pas contre-indiqué, mais une surveillance attentive de l'enfant est recommandée. Les concentrations d'*oxcarbazépine* retrouvée chez l'allaité sont basses, malgré le fait qu'il passe de façon importante dans le lait maternel. Sous réserve de données limitées, l'*oxcarbazépine* semble compatible avec l'allaitement étant donné qu'aucun cas d'effet indésirable n'a été publié dans la littérature. Le *valproate*, passe peu dans le lait maternel et de très faibles concentrations ont été mesurées chez l'enfant allaité. Ainsi, le *valproate* est compatible avec l'allaitement. Concernant l'allaitement sous *vigabatrine*, seul deux sujets ont été observés. Avec des concentrations retrouvées faibles et aucun effet secondaire observé, la *vigabatrine* semble compatible avec l'allaitement. Mais il est nécessaire d'évaluer un plus grand nombre de sujets. Le *topiramate* passe dans le lait maternel et on retrouve dans le sang des enfants allaités 10 à 20 % des concentrations maternelles. Un cas de diarrhée réversible à l'arrêt de l'allaitement a été rapporté dans la littérature et une surveillance clinique des enfants exposés est recommandée.

Le *lévétiracetam* passe dans le lait maternel (RID 7.8%) et des concentrations retrouvées chez les enfants allaités sont en moyenne de 13% des concentrations plasmatiques maternelles. Quelques cas d'effets secondaires à type de sédation et de prise de poids insuffisante ont été observés, ce qui justifie une surveillance des enfants exposés. Selon Paret et al. 2014 [69], le *lévétiracetam* pourrait diminuer la production de lait maternel.

La *gabapentine* semble compatible avec l'allaitement d'une part car de faibles concentrations ont été mesurées et d'autre part, car aucun effet secondaire n'a été observé chez les enfants allaités. Concernant la *prégabaline*, Ohman et al. 2011 [73] conclut à un important passage dans le lait maternel, avec de faibles concentrations chez le nourrisson, alors que Lockwood et al. 2016 [74] conclut à l'inverse que le passage est faible. L'allaitement semble possible sous *prégabaline*, mais d'autres études sont nécessaires. La *lamotrigine* est l'antiépileptique avec le plus de sujets observés (n=416). D'importantes quantités de *lamotrigine* peuvent se retrouver dans le lait maternel et quelques cas d'effets secondaires ont été rapportés. Toutefois, un traitement de *lamotrigine* semble compatible avec l'allaitement si une surveillance régulière de l'enfant comprenant un examen clinique (effets sédatifs, cutanés,...) est assurée. Certains auteurs recommandent un dosage des transaminases et un dosage plasmatique de la *lamotrigine* chez l'enfant. Le *zonisamide* pouvant possiblement s'accumuler chez l'allaité, Ando et al. 2014 [91] recommande un allaitement partiel dès la 2<sup>ème</sup> semaine.

En résumé, le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine, le valproate, et le lévétiracetam sont probablement compatibles avec l'allaitement. La phénytoïne, l'éthosuximide, le clonazepam, l'oxcarbazépine, la vigabatrine, le topiramate, la gabapentine, la prégabaline, la lamotrigine et le zonisamide sont autorisés sous surveillance. En revanche, l'allaitement sous mésuximide, clobazam, rufinamide, felbamate, lacosamide, sultiame, pérampanel et rétigabine est incertain du point de vue de la sécurité du nourrisson, en raison de l'absence de données.

## 5.2 Crédibilité de l'information pharmaceutique : que retenir ?

Les études pour certains antiépileptiques, bien que rassurantes, sont encore peu nombreuses et comportent peu de sujets observés. L'évaluation « raisonnable » dérivée de notre revue des principales publications consacrées à la sécurité des antiépileptiques durant l'allaitement contraste avec l'emploi relativement fréquent de contre-indications par les fabricants dans les RCP. Nous faisons l'hypothèse d'une attitude défensive à l'origine de cette discordance : en contre-indiquant l'allaitement dans les RCP, les fabricants se protègent légalement d'éventuelles plaintes au vu de la pauvreté des données scientifiques. Une majorité des recommandations des RCP sont en effet plus alarmistes que les conclusions que nous tirons de la revue de littérature. Quatre médicaments font exception, avec des RCP envisageant moins de risques que ceux que nous avons identifiés dans les sources publiées (phénytoïne, lacosamide, pérampanel, rétigabine).

Une égalité précise entre les scores tirés des RCP et de la littérature n'est rencontrée que pour 5 des 23 antiépileptiques testés, ce qui ne dépasse guère le niveau de la « concordance aléatoire » attendue de la simple intervention du hasard. De ce fait, le coefficient *kappa* calculé entre les scores tirés des RCP et de la littérature fait conclure à une concordance à peu près nulle. Des améliorations sont donc souhaitables en ce qui concerne la fiabilité avec laquelle les informations publiées sont répercutées dans le RCP de ces produits.

## 5.3 Limites du travail

Ce travail s'est tout d'abord heurté à la faiblesse du nombre d'études cliniques disponibles sur le sujet des antiépileptiques et de l'allaitement. Les études sur le passage des antiépileptiques dans le lait maternel sont en effet peu nombreuses et il est difficile de conclure de façon certaine à une compatibilité avec l'allaitement. Parmi ces études, les sujets observés sont également peu nombreux. De plus, aucune donnée scientifique n'est disponible dans la littérature pour huit antiépileptiques. Le score de compatibilité de l'allaitement selon la

littérature n'a pas été validé et celui créé pour les RCP a été soumis à un nombre limité de personnes.

Nous nous sommes donné les moyens d'un survol exhaustif des publications disponibles dans ce domaine. Malgré cela, il n'est pas impossible que nous ayons manqué certaines observations publiées. En particulier, nous nous sommes restreints à la littérature anglo-saxonne et des publications dans d'autres langues ont pu ne pas être prises en compte.

Notre extraction des données récoltées a été effectuée par l'auteure et revue en détail par la co-tutrice. Il demeure toujours possible que des erreurs s'y soient glissées, mais elles auraient à notre avis peu de risque de compromettre la fiabilité de nos conclusions.

L'utilisation de scores dérivés d'une information essentiellement qualitative est toujours un exercice difficile. C'est en particulier le cas pour les scores dérivés de la lecture des RCP. L'exercice de validation auquel nous nous sommes livrés à propos de ces scores illustre bien combien différents sujets peuvent avoir une compréhension différente des mêmes informations. La concordance observée entre les témoins était tout au plus moyenne. Nous n'avons pas jugé utile de répéter un tel exercice de validation pour les scores tirés de la littérature, dont l'attribution paraissait plus explicite. Cependant, il y a fort à parier aussi que différentes personnes n'auraient pas abouti exactement aux mêmes scores à partir des mêmes données. En un mot, la robustesse des scores sur lesquels se base ce travail n'est pas absolue, et cette considération doit tempérer l'interprétation de notre analyse de concordance.

## **5.4 Que disent les recommandations externes ?**

Selon Davanzo et al. 2013 [19], le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne la carbamazépine et le valproate sont considérés comme sûrs pour l'allaitement. L'oxcarbazépine, la vigabatrine, le lévétiracetam, le topiramate, la gabapentine, la prégabaline et la lamotrigine ont un profil moins sûr. L'ethoxusimide, le clonazepam et le zonisamide en continu sont contre-indiqués lors de l'allaitement. On le voit, ces auteurs ont des propositions en bonne partie concordantes avec les nôtres, même s'ils divergent ponctuellement à propos de tel ou tel médicament. Selon la base de données Lactmed [20], la phénytoïne et la carbamazépine, en monothérapie, semblent sûrs. Le phénobarbital, la primidone, le valproate, l'oxcarbazépine, la vigabatrine, le lévétiracetam, le topiramate, la gabapentine, la lamotrigine, l'ethosuximide, le clonazepam et le zonisamide sont autorisés pendant l'allaitement sous

surveillance. La prégabaline, elle, est plutôt déconseillée. Tout comme pour les auteurs de l'étude citée ci-dessus, il y a une certaine concordance entre nos propositions et celles de la base de données Lactmed, bien qu'elles divergent pour certaines substances.

## 5.5 Conclusion

Selon notre revue systématique de littérature, le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine, le valproate, le lévétiracetam, sont probablement compatibles avec l'allaitement. La phénytoïne, l'ethosuximide, le clonazepam, l'oxcarbazépine, la vigabatrine, le topiramate, la gabapentine, la prégabaline, la lamotrigine, le zonisamide sont autorisés pendant l'allaitement, mais sous surveillance.

Concernant l'allaitement sous les huit autres antiépileptiques (mésuximide, clobazam, rufinamide, felbamate, lacosamide, sultiame, pérampandol, rétigabine) sont déconseillés pendant l'allaitement. De plus, nous pouvons conclure que les RCP du commerçant ne reflètent pas l'état actuel des connaissances sur le passage des antiépileptiques dans le lait maternel.

Pratiquement, le prescripteur devra largement continuer à évaluer au cas par cas le rapport risque/bénéfice concernant l'allaitement sous antiépileptiques. La rareté des données et des observations publiées rend nécessaire que des études continuent d'être effectuées et des registres constitués. Mais il serait souhaitable également que les observations réalisées et publiées soient adéquatement reflétées dans l'information officielle accompagnant ces médicaments, sur laquelle le prescripteur est supposé appuyer ses décisions. Notre analyse de concordance indique que des améliorations sont clairement souhaitables en ce qui concerne la fiabilité avec laquelle les évidences publiées sont répercutées dans le résumé des caractéristiques de ces produits.

## 6. Références

1. Thomas P, Arzimanoglou A. Epilepsies. 3<sup>ème</sup> Edition ; 2003 Chapitre 1 pages 1-5, Chapitre 5 : pages 65-89, Chapitre 6 : pages : 91-96.
2. Rossetti A O, Seeck M. Traitement médicamenteux actuel de l'épilepsie. Rev Med Suisse 2010 ;901-906
3. Rossetti A O. Tailored Choice of Antiepileptic Drugs in Patients with Epilepsy, Epileptologie 2015 ;32. P.70-76.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report : a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014 ; 55 : 475-482.
5. Goodman et Gilman's. The pharmacological Basics of Therapeutics, chapitre 21 p.583-606.
6. <http://www.swissmedicinfo.ch>
7. Winterfeld U, Rothuizen LE, Gotta V, Panchaud A, Rossetti AO, Buclin T. Anwendung von Antiepileptika bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft: Vergleich der Fachinformationen in Deutschland und der Schweiz. Der Nervenarzt. 2014 85(6):738-46.
8. Ferreira E, Moin B, Moin C. Grossesse et allaitement : Guide thérapeutique, 2<sup>ème</sup> édition
9. Hale T W, Hartmann P E, Textbook of Human Lactation, chapitre 24
10. Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Recommandation 2016
11. Panchaud A, Fischer C, Rothuizen L, Buclin T. Médicaments et allaitement : quelques éléments à considérer avant de les juger incompatibles. Rev Med Suisse 2008 ; 4 :540-5
12. Italiano D, Perucca E. Clinical Pharmacokinetics of New-Generation Antiepileptic Drugs at the Extremes of Age: An Update. Clinical Pharmacokinetics. Aug 2013;52(8):627-45
13. Wilensky AJ, Friel PN, Levy RH, et al : Kinetics of phenobarbital in normal subjects and epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 1982; 23:87-92. : Nelson E. Powell JR, Conrad K,

- et al. Phenobarbital pharmacokinetics and bioavailability in adults. *J Clin Pharmacol* 1982 ; 22:141-148
14. FYCOMPA(TM) oral tablets, perampanel oral tablets. Eisai Inc (per Manufacturer). Woodcliff Lake, NJ, 2012.
  15. Base de données Lactmed : <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>
  16. Unterberger I. Preference of Newer versus Older AED : Where is the Evidence ? *Epileptologie* 2015 ;32. P.50-57.
  17. Base de données Pubchem : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
  18. Lebon S, Roulet-Perez E. Newer Anti-epileptic drugs in children. *Epileptologie* 2015 ;32. P.58-64.
  19. Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, Copertino M, Zanelli E, Matarazzo L. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr.* 2013;39:50.