

Titre: Antiseizure medication concentrations during pregnancy. Results from the Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (**MONEAD**) study

Auteurs: Pennell PB et coll.

Source: JAMA Neurol 2022; 79(4) :370-379

Type d'étude : sous-étude de MONEAD (cf club de lecture 2020); étude prospective, multicentrique, 2012-2016

Pays: États-Unis (20 centres)

Buts : Évaluer les niveaux sériques de différents anticonvulsivants (ATC) en grossesse.

Méthodologie: Comparaison entre femmes sous médication enceintes et non enceintes. Mesures des taux sériques en début de grossesse (T1 ou < 20sem), à T2 (21-27 sem), T3 (30-36 sem) (6 sem minimum entre les visites), à l'accouchement, 6-12 sem PP, 6 mois et 9 mois PP. Le niveau et la dose de 9 mois PP sont considérés comme les données « non enceintes ». Pour les femmes contrôles non enceintes, 7 mesures réparties sur 15-18 mois. Mesure faite après $\geq 3j$ d'une même dose.

Issue primaire : Concentration du médicament exprimée en concentration normalisée pour la dose (CND; niveau sérique/dose utilisée). Toutes faites par le même laboratoire. Pas d'uniformité d'heure.

Inclusions : âge 14-45 ans; grossesse < 20 sem ; capacité de tenir un carnet de suivi de médication.

Exclusions : autre maladie augmentant le risque de convulsion; QI < 70 ; exposition à des tératogènes; prise d'autres médicaments pouvant fausser la mesure du taux sérique; changement d'ATC avant le recrutement (si grossesse).

Statistiques : Niveaux pd la grossesse comparées à ceux des visites 1 à 4 des femmes non enceintes; niveaux PP comparés à ceux des visites 5 à 7 des non enceintes. Analyses de variance et modèles linéaires avec effet mixte pour comparaisons intra et extra groupes.

Résultats: 1087 femmes évaluées dont **94** femmes enceintes et **27** non enceintes incluses dans cette sous-étude. ATC les plus utilisés : lamotrigine (65 à 139 mesures) et levetiracetam 41 à 130 mesures). Pour les autres, le N est petit. **Diminution des niveaux de tous les ATC** sauf le topiramate et carbamazépine libre. Grande variabilité individuelle.

Lamotrigine: ↓ moyenne **56.1%**; Niveaux statistiquement différents : T1 vs T2, T3 et PP et T2 vs PP et T3 vs PP.

Levetiracetam: ↓ moyenne de **36.8%**; Niveaux statistiquement différents : T1, T2, T3 vs PP.

Lacosamide: ↓ moyenne de **39.9%**; Niveaux statistiquement différents : T2 et T3 vs PP.

Oxcarbazépine libre: ↓ moyenne de **30.6%**; Niveau statistiquement différent : T3 vs PP.

Discussion des auteurs : Résultats concordent avec d'autres données publiées.

Forces : N important (pour ce type d'étude); cohorte avec validité prouvée; plusieurs médicaments étudiés. 1ers résultats pour le lacosamide.

Faiblesses : peu de mesures pour carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate. Mesures faites sans tenir compte de l'heure de la prise de la pilule ou de la formulation.

Conclusion des auteurs : Études futures doivent tenir compte de la formulation des médicaments et de la pharmacogénétique des femmes.

Discussion du groupe : Étude intéressante par le nombre d'antiépileptiques étudiés et le nombre de femmes incluses. Intéressant de voir que les niveaux entre le 2^{ème} trimestre et le 3^{ème} trimestre ne

sont pas différents. Nous aurions aimé voir comment se comportent les niveaux dans les premières semaines du postpartum. Beaucoup d'exclusions. Signification clinique de la CND?

Problème : manque d'uniformité concernant le délai entre la prise du médicament et l'heure du prélèvement. Est-ce que la grande variabilité pourrait-être due à cela? Ceci s'ajoute à la prise de formulation retard et rapide (comme souligné par les auteurs dans la discussion). Nous aurions aimé voir une recommandation sur le degré et le moment d'augmentation de dose.

Validité interne et externe très bonnes.

Conclusions : Il est impératif d'avoir des recommandations sur quand faire les dosages (mois, trimestre?). Mais cette étude supporte l'augmentation des doses de la plupart des antiépileptiques en début de la grossesse, environ de 30%, surtout si les dosages ne sont pas disponibles.