

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RAPPORT

Antiépileptiques au cours de la grossesse :
Etat actuel des connaissances sur le risque
de malformations et de troubles
neuro-développementaux

Synthèse

AVRIL 2019

Ce rapport a été rédigé par Cyndie Picot.

Ont également participé :

- ◆ Nathalie Bernard
- ◆ Myriam Bouslama
- ◆ Bérénice Doray
- ◆ Sophie Gautier
- ◆ Isabelle Lacroix
- ◆ Marie-Andrée Thompson-Bos
- ◆ Emilie Vittaz

Remerciements :

Aux experts, membres du Groupe de travail "Reproduction, Grossesse et Allaitement" de l'ANSM qui ont été sollicités pour leur expertise sur la thématique et ont contribué à la réalisation de ce travail, via l'analyse des données, ainsi qu'à la rédaction et la relecture du présent rapport.

SOMMAIRE



Liste des acronymes.....	p4
Contexte.....	p5
Vue d'ensemble.....	p6
1 Matériel et méthodes.....	p10
2 Résultats.....	p12
3 Conclusions.....	p18
Annexes.....	p22

LISTE DES ACRONYMES

AMM	Autorisation de mise sur le marché
CNAM	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
DCIR	Données de consommation interrégimes
DM	Différence moyenne
EURAP	Registre international antiépileptiques et grossesse (pour <i>European registry of antiepileptic drugs puis International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy</i>)
EUROCAT	Réseau européen de surveillance des anomalies congénitales (pour <i>European surveillance of congenital anomalies</i>)
IC	Intervalle de confiance
MACDP	Programme de surveillance des anomalies congénitales d'Atlanta (pour <i>Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program</i>)

NAAED	Registre Nord-américain antiépileptiques et grossesse (pour <i>North American antiepileptic drug Pregnancy Registry</i>)
OR	Odd ratio
QD	Quotient de développement
QI	Quotient intellectuel
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RR	Risque relatif
SA	Semaine d'aménorrhée
SGA	Faible poids pour l'âge gestationnel (pour <i>Small for gestational age</i>)
Sniiram	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
TDAH	Trouble du déficit de l'attention / hyperactivité (ADHD pour <i>Attention deficit hyperactivity disorder</i>)
TED	Troubles envahissants du développement
TSA	Troubles du spectre autistique
UKEPR	United Kingdom and Ireland epilepsy and Pregnancy registers

CONTEXTE

En Europe, il est estimé qu'entre 2,6 et 6 millions de personnes sont atteintes d'épilepsie. En termes d'incidence, 2 à 5 % de la population générale serait susceptible de souffrir d'une crise épileptique, dont un tiers développant une épilepsie, selon la définition historique (survenue d'au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures). Selon les études, l'incidence standardisée de l'épilepsie varie entre 24 et 82/100 000 en Europe et entre 44 et 162/100 000 aux États-Unis. La distribution par âge suit une loi bimodale, avec une incidence plus forte chez les enfants et les personnes âgées. Selon les études, la prévalence de l'épilepsie varie entre 3,3 et 7,8 ‰ habitants en Europe et entre 2,7 et 6,8 ‰ habitants aux États-Unis. Tout comme l'incidence, une prévalence supérieure est constatée chez les enfants (0 – 5 ans) et chez les personnes âgées (> 75 ans) [BEHR *et al.*, 2016]. En France, 0,6 à 0,7 % de la population est concernée et dans 75 % des cas, la maladie s'est installée avant 18 ans^[1]. Ainsi, en France, il est estimé que

100 000 patientes épileptiques sont en âge de procréer. Il est estimé que, parmi les personnes qui développent une épilepsie à travers le monde chaque année, 40 % ont entre 15 et 60 ans, et 0,3 à 0,7 % des grossesses concernent une patiente épileptique équilibrée [RHEIMS, 2011], la majorité d'entre elles étant traitée par des antiépileptiques. Certains de ces médicaments sont également utilisés dans des pathologies psychiatriques (troubles bipolaires) et neurologiques (douleur, migraine, etc.), qui touchent également la femme jeune [ELEFANT *et al.*, 2007]. Face aux enjeux de santé publique que représentent les risques potentiels liés à l'exposition prénatale aux antiépileptiques, une évaluation de l'ensemble de cette classe thérapeutique a été réalisée, afin de fournir à un instant donné, une vision globale des données disponibles sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux de ces substances.

Références bibliographiques en annexes

[1] <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/epilepsie>



VUE D'ENSEMBLE

ANTIÉPILEPTIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE : ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LE RISQUE DE MALFORMATIONS ET DE TROUBLES NEURO-DÉVELOPPEMENTAUX

- ◆ **Le risque lié à l'exposition aux antiépileptiques au cours de la grossesse est à considérer dès l'instauration du traitement.**
- ◆ Un avis médical doit être donné aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer, avec une réévaluation régulière du traitement par un médecin spécialiste.
- ◆ Celles-ci doivent être informées, avant le début du traitement, de la nécessité d'anticiper un projet de grossesse. Lorsqu'une femme envisage une grossesse, la nécessité du traitement antiépileptique doit être réévaluée et un suivi adapté mis en place.
- ◆ Les connaissances sur le risque tératogène et neuro-développemental sont très variables selon les antiépileptiques et en constante évolution, ce qui nécessite une mise à jour régulière et impose la prudence.
- ◆ Malformations congénitales : si aucun risque ne peut être totalement écarté, le niveau de risque peut être hiérarchisé selon les antiépileptiques (notamment par comparaison à la fréquence globale de "base" observée dans la population générale^[1]).
- ◆ Troubles neuro-développementaux : quel que soit l'antiépileptique, les données sont très limitées et ne permettent pas de conclusion définitive (en dehors du risque avéré et élevé du valproate).
- ◆ **Le valproate est l'antiépileptique entraînant le plus de malformations. Il entraîne également un risque élevé de troubles neuro-développementaux (cognitifs et comportementaux).**
- ◆ Outre le valproate, deux substances ont, à ce jour en France, un profil de sécurité d'emploi au cours de la grossesse particulièrement préoccupant, en raison de leur profil de risque **et** d'utilisation :
 - **Topiramate** (EPITOMAX® et génériques)
 - **tératogénicité avérée** avec une fréquence globale de malformations augmentée d'un facteur 3 par rapport à la population générale (avec en particulier un risque accru de fentes orales et d'hypospadias) et **existence d'un risque potentiel (signal) de troubles neuro-développementaux** ;
 - exposition majoritaire chez les femmes (environ 3/4 des patients de 15 à 49 ans sont des femmes), niveau d'exposition élevé (~ 30 000 femmes en âge de procréer traitées en 2015), en augmentation au cours du temps et des usages hors AMM identifiés (notamment à des fins amaigrissantes et dans le trouble bipolaire).
 - **Prégabaline** (LYRICA® et génériques) (et gabapentine proche structurellement)
 - risque potentiel de malformations en cas d'exposition au cours de la grossesse ;
 - niveau d'exposition très élevé (~ 150 000 femmes en âge de procréer traitées en 2016), en augmentation au cours du temps, avec des indications multiples et des usages hors AMM identifiés (notamment dans des douleurs non neuropathiques).

[1] Dans la population générale et indépendamment d'une exposition médicamenteuse, la fréquence globale de malformations congénitales majeures est de l'ordre de 2-3 %.

FIGURE 1 :
VUE D'ENSEMBLE SUR LE RISQUE GLOBAL DE MALFORMATIONS⁽²⁾

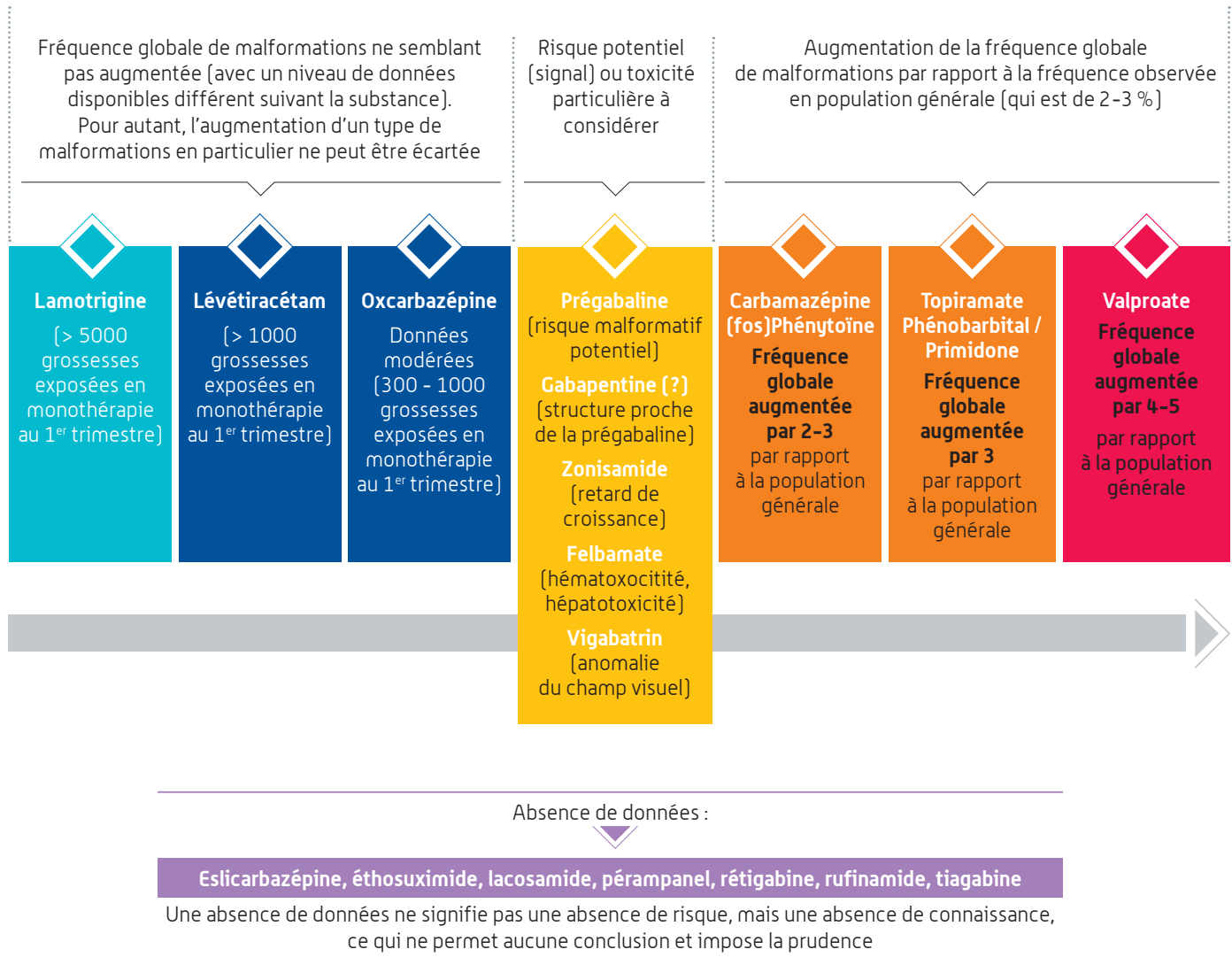


FIGURE 2 :
VUE D'ENSEMBLE SUR LE RISQUE DE TROUBLES NEURO-DÉVELOPPEMENTAUX⁽²⁾

Données trop limitées pour permettre une conclusion définitive <i>(Pas de signal en terme de QI, évalué jusqu'à l'âge de 6 ans)</i>	Données insuffisantes pour pouvoir conclure	Risque non exclu, à considérer	Risque avéré
Lamotrigine	Eslicarbazépine, éthosuximide, felbamate, gabapentine, lacosamide, lévétiracétam, oxcarbazépine, pérampanel, prégabaline, rétigabine, rufinamide, tiagabine, vigabatrin, zonisamide	Topiramate, Carbamazépine, Phénobarbital, Primidone, (fos)phénytoïne	Valproate

(2) À la date de rédaction de ce rapport en avril 2018.

Grossesse chez une femme traitée par antiépileptique : prise en charge et suivi

Au vu des risques identifiés et du manque de données pour un certain nombre d'antiépileptiques et/ou de types de troubles (notamment neuro-développementaux), il s'agit d'opter pour la prise en charge la plus adaptée pour la pathologie de la patiente et qui soulève le moins d'inquiétude pour l'enfant à naître.

Ainsi il est indispensable :

- ◆ d'exclure toute utilisation d'antiépileptique hors des indications et conditions validées par l'AMM ;
- ◆ d'aborder l'éventualité d'une grossesse dès l'instauration du traitement chez une adolescente ou une femme en âge de procréer, puis régulièrement afin d'éviter une grossesse non désirée et de programmer une grossesse (information, contraception, planification) ;
- ◆ lors d'un désir de grossesse chez une femme traitée :
 - réaliser une visite pré-conceptionnelle, en pluridisciplinarité ;
 - reconsidérer, dans tous les cas, la nécessité du traitement (par un spécialiste de la pathologie), en envisageant l'arrêt et si l'état maternel ne le permet pas, envisager les adaptations nécessaires (choix du traitement en considérant les alternatives possibles, réduction du nombre de substances, de la posologie...);
- ◆ d'encadrer un maximum la grossesse, en pluridisciplinarité, avec transmission d'informations à la patiente et entre l'ensemble des professionnels de santé prenant en charge la grossesse, le nouveau-né puis l'enfant, pour la mise en place d'un suivi prénatal, néonatal et post natal renforcé et adapté ;
- ◆ de contribuer aux systèmes de surveillance (en signalant les grossesses, qu'il y ait ou non effet indésirable et cela dès le diagnostic de la grossesse) afin d'améliorer l'évaluation du risque de ces médicaments au cours de la grossesse.

MESSAGES CLÉS DE PRISE EN CHARGE

Dans tous les cas	<ul style="list-style-type: none"> ◆ La patiente ne doit pas arrêter ni modifier un traitement sans l'avis d'un médecin car cela peut être dangereux pour elle et pour son enfant à naître si elle est enceinte ◆ Respect des indications et des conditions de l'AMM ◆ Consultation d'un spécialiste dans les meilleurs délais si la patiente est enceinte, pense l'être ou envisage de l'être ◆ Les risques doivent être pris en compte dans le choix du traitement antiépileptique, dès son instauration
En l'absence de projet de grossesse	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Information dès l'instauration du traitement et tout au long du traitement de la patiente sur les risques potentiels et la nécessité de planifier une grossesse ◆ Ré-évaluation régulière par un spécialiste ◆ Contraception efficace et adaptée pendant le traitement (en tenant compte que certains antiépileptiques diminuent l'efficacité des contraceptifs hormonaux)
Lors d'un projet de grossesse	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Consultation pré-conceptionnelle, en pluridisciplinarité ◆ Ré-évaluation de l'intérêt du traitement, arrêt à envisager ◆ Si traitement nécessaire : information, modification, adaptation : <ul style="list-style-type: none"> • information de la patiente et de son conjoint • traitement le plus adapté pour la prise en charge de la pathologie de la patiente et pour lequel l'expérience clinique est la plus importante et soulève le moins d'inquiétude pour l'enfant à naître • dose minimale efficace (en s'appuyant quand cela est possible, sur les concentrations plasmatiques, avec un dosage de référence avant grossesse ou en tout début de grossesse) ◆ Supplémentation en acide folique avant la conception et en début de grossesse : le bénéfice de cette mesure n'étant pas établi pour les malformations liées aux antiépileptiques tératogènes, le suivi pré et postnatal sera identique que la patiente en ait reçu ou non.
Au cours de la grossesse	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Suivi renforcé par le spécialiste de la pathologie (modification et/ou adaptation du traitement si nécessaire ; supplémentation en vitamine D si nécessaire ; ...) ◆ Suivi obstétrical de grossesse à risque (surveillance prénatale spécialisée et orientée)
Accouchement et <i>post partum</i> immédiat	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Prévention du syndrome hémorragique : vitamine K ◆ Information de l'équipe de la maternité pour mise en place d'une surveillance adaptée des troubles néonataux ◆ Réajustement de la posologie si modifiée au cours de la grossesse
Post natal	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Information des professionnels de santé prenant en charge l'enfant afin de mettre en place un suivi post natal adapté et, si nécessaire, de réaliser au plus tôt une évaluation de l'enfant
Contribution aux systèmes de surveillance	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Déclaration des effets indésirables aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ◆ Enregistrement des patientes traitées dans les registres ou cohortes spécifiques (ex : base de données des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV, base TERAPPEL), du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), Registre international antiépileptiques et grossesse (EURAP))
En cas de questions	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ne pas hésiter à se rapprocher d'un Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) pour tout renseignement

1

MATÉRIEL ET MÉTHODES

◆ Données considérées.....	11
◆ Antiépileptiques considérés.....	11
◆ Groupe de travail.....	11

Données considérées

Une revue des données disponibles au 1^{er} septembre 2015 relatives aux risques de malformations et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* à des médicaments antiépileptiques a été réalisée. Cette revue est basée sur les données issues de la littérature scientifique et sur les données de pharmacovigilance des titulaires des autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités concernées. À noter que pour le risque malformatif, les substances pour lesquelles un nombre très important de données est disponible dans les études de registres (> 5000 grossesses exposées au 1^{er} trimestre en monothérapie), seules les données les plus robustes méthodologiquement (études avec des groupes comparateurs, période d'exposition connue, prise en compte des facteurs de risque potentiels, taille de l'étude, ...) ont été considérées (les données de pharmacovigilance n'ont donc pas été considérées). Pour les substances dont les données disponibles dans la littérature scientifique sont inférieures à 300 grossesses exposées au 1^{er} trimestre, en monothérapie, une extraction de la base de données des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dédiée aux expositions pendant la grossesse (base Terappel) a également été réalisée. Par défaut,

sauf indication contraire spécifiée dans le texte, les termes "risque malformatif", "malformations" ou "malformations congénitales" font référence aux malformations congénitales majeures.

Les nouvelles études publiées pendant la période de revue des données et de rédaction de ce rapport (c'est à dire entre le 1^{er} septembre 2015 et juin 2018) ont été considérées et prises en compte si elles apportaient des éléments supplémentaires. C'est par exemple le cas pour la méta-analyse concernant le risque malformatif de plusieurs antiépileptiques publiée en 2016 (WESTON *et al.*, 2016), l'étude relative aux troubles neuro-développementaux après exposition *in utero* au topiramate et au lévétiracétam (BROMLEY *et al.*, 2016), l'étude sur le risque de fentes orales après exposition *in utero* au topiramate (HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2017), l'étude sur le risque de malformation après exposition *in utero* à la prégabaline (PATORNO *et al.*, 2017) et la mise à jour du registre EURAP sur plusieurs antiépileptiques (TOMSON *et al.*, 2018). Les résultats des études pharmacoépidémiologiques conduites en 2017 et en 2018 par l'ANSM et la CNAM ont également été inclus dans ce rapport.

Antiépileptiques considérés

Le présent rapport concerne l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'épilepsie, à l'exception du valproate (dont l'évaluation a été conduite au niveau européen), des benzodiazépines (clobazam, clonazépam, diazépam et midazolam), des corticoïdes et des substances ayant des indications uniquement chez le nourrisson (stiripentol). Ainsi, les 21 substances suivantes ont été considérées : carbamazépine, eslicarbazépine, ethosuximide, felbamate, fosphénytoïne, gabapentine, lacosamide, lamotrigine, lévétiracétam, oxcarbazépine, pérampandol, phénobarbital, phénytoïne, prégabaline, primidone, rétigabine, rufinamide, tiagabine, topiramate, vigabatrin et zonisamide. À noter que le brivaracétam (Briviact®) dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée en Europe en 2016 n'est pas traité dans le présent

rapport. Les indications de ces médicaments diffèrent (épilepsies partielles, généralisées, etc.) et certains sont également indiqués dans d'autres pathologies, notamment psychiatriques (troubles bipolaires) et/ou neurologiques autres que l'épilepsie (douleur, migraine, etc.).

Les données relatives aux risques malformatif et neuro-développemental chez les enfants exposés *in utero* au valproate n'ont pas été revues dans le cadre du présent rapport. Néanmoins, il est rapporté ci-après une synthèse adaptée et complétée à partir du Compte rendu du Groupe de Travail (GT) Grossesse du 11/03/2014 (Annexe 3).

Groupe de travail

Les évaluations conduites dans le cadre de ce travail ont fait l'objet de 3 séances du groupe de travail "Grossesse, reproduction et allaitement" (en dates du 08 Avril 2016 ; 7 juillet 2016 et 21 mars 2017) au cours desquelles les données disponibles ont été

présentées et les conclusions soumises à discussion et validation. De plus, les membres du groupe de travail désignés comme (co) rapporteurs ont réalisé une relecture et une validation de l'ensemble du rapport effectué.

2

RÉSULTATS

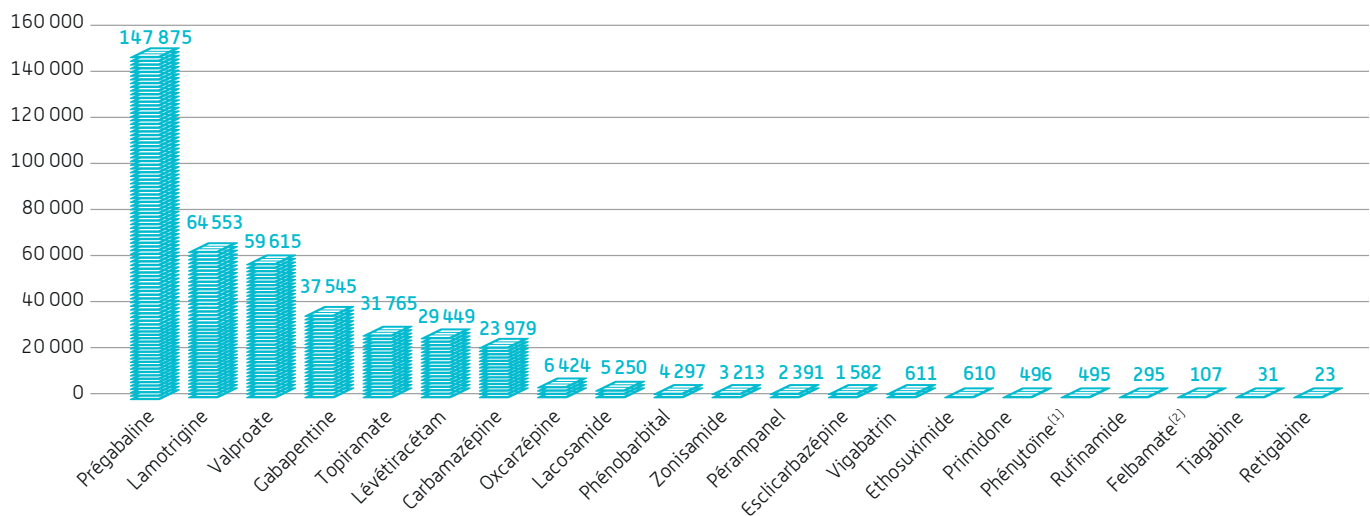
◆ Exposition des femmes en âge de procréer (15 - 49 ans).....	13
◆ Données relatives aux risques malformatif et neuro-développemental.....	13

Exposition des femmes en âge de procréer (15 - 49 ans)

Les données d'exposition aux antiépileptiques chez les femmes en âge de procréer (15 - 49 ans) ont été extraites à partir du DCIR (données de consommation interrégimes) du Sniiram (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie). Cette base de données contient les données individuelles de remboursements de soins effectués en ville et en établissements

de santé privés des bénéficiaires des principaux grands régimes de l'assurance maladie à l'échelle nationale française. Le nombre de patientes en âge de procréer (15 - 49 ans) ayant eu au moins une délivrance au cours de l'année 2017 est représenté sur la figure ci-dessous. L'évolution temporelle de ces données d'exposition, sur la période 2006 - 2017, est rapportée en annexe 1.

FIGURE 3 : NOMBRE DE PATIENTES EN ÂGE DE PROCRÉER (15-49 ANS) AYANT EU AU MOINS UNE DÉLIVRANCE EN 2017



(1) Phénytoïne : données non présentées en raison d'une rupture de stock depuis le 20 mars 2014. Fosphénytoïne : données non accessibles dans le Sniiram [réserve hospitalière].

(2) Felbamate : uniquement retracé en rétrocession hospitalière.

Données relatives aux risques malformatif et neuro-développemental

Le niveau de connaissance et le niveau de risque diffèrent selon l'antiépileptique et le type de troubles :

♦ **Risque malformatif** : suivant l'antiépileptique considéré, les données disponibles vont de quasiment inexistantes (~10 grossesses exposées au 1^{er} trimestre avec une issue connue et suivi prospectivement) à très importantes (> 5000 grossesses exposées au 1^{er} trimestre avec une issue connue et suivi prospectivement). Néanmoins, parmi les antiépileptiques pour lesquels des données sont disponibles, le niveau de risque identifié à ce jour peut être hiérarchisé (risque avéré ; risque potentiel [signal] ou pas de signal identifié à ce jour).

♦ **Risque neuro-développemental** : quel que soit l'antiépileptique considéré, les données disponibles sont moins nombreuses que pour le risque malformatif. Ainsi, en l'état actuel des connaissances et quel que soit l'antiépileptique considéré, les données sont trop limitées pour permettre une conclusion définitive (en dehors du risque avéré et élevé du valproate). Néanmoins, parmi les antiépileptiques pour lesquels des données sont disponibles (données limitées), le niveau de risque identifié à ce jour diffère.

Une vue d'ensemble des données disponibles et des niveaux de risque identifiés à ce jour est présentée dans les tableaux ci-après. À noter que même si le valproate ne fait pas l'objet du présent rapport, il est indiqué dans les tableaux suivants à titre de comparaison et sur la base des données issues de la réévaluation conduite au niveau européen en 2014. Une synthèse factuelle des données disponibles pour chacune des substances évaluées est rapportée en Annexe 2.

TABEAU 1 : RÉSUMÉ DES TAUX DE MALFORMATIONS OBSERVÉS POUR LES ANTIEPILEPTIQUES DANS LES REGISTRES ET LES MÉTA-ANALYSES

Seules les données issues des études de registres ("antiépileptiques et grossesse" ou populationnels) et des méta-analyses, évaluant, au sein d'une même étude, l'impact de plusieurs antiépileptiques sont rapportées ici. Ainsi, les autres types d'études ou les études portant spécifiquement sur un antiépileptique ne sont pas rapportées dans ce tableau.

	FRÉQUENCE GLOBALE DE MALFORMATIONS : % (IC 95 % LORSQUE PRÉCISÉ) (N/N)						
	Valproate	Carbamazépine	Lamotrigine	Phénytoïne	Phénobarbital	Lévétiracétam	Oxcarbazépine
Registres antiépileptiques et grossesse							
EURAP (TOMSON <i>et al.</i> , 2018) - T1 International (42 pays)	10,3 % [8,8 - 12,0] [142/1 381]	5,5 % [4,5 - 6,6] [107/1 957]	2,9 % [2,3 - 3,7] [74/2 517]	6,4 % [2,8 - 12,2] [8/125]	6,5 % [4,2 - 9,9] [19/294]	2,8 % [1,7 - 4,5] [17/599]	3,0 % [1,4 - 5,4] [10/333]
NAAED (HERNÁNDEZ-DÍAZ <i>et al.</i> , 2012) T1 - Nord-Américain	9,3 % [6,4 - 13,0] [30/323]	3,0 % [2,1 - 4,2] [31/1 033]	2,0 % [1,4 - 2,8] [31/1 562]	2,9 % [1,5 - 5,0] [12/416]	5,5 % [2,8 - 9,7] [11/199]	2,4 % [1,2 - 4,3] [11/450]	2,2 % [0,6 - 5,5] [4/182]
UKEPR (CAMPBELL <i>et al.</i> , 2014 ; MORROW <i>et al.</i> , 2006) - T1 - Royaume Uni et Irlande	6,7 % [5,5 - 8,3] [82/1 220]	2,6 % [1,9 - 3,5] [43/1 657]	2,3 % [1,8 - 3,1] [49/2 098]	3,7 % [1,3 - 10,2] [3/82]	/	/ [0,0 - 14,9] [0/22]	/
Registre Australien (VAJDA <i>et al.</i> , 2014 et 2016) T1	13,6 % [37/272]	5,08 % [20/394]	3,65 % [13/356]	2,4 % [1/41]	0 % [0/4] ⁽¹⁾	1,89 % [2/106]	5,9 % [1/17]
Registre spécifique d'un antiépileptique (laboratoires) T1	/	/	2,2 % [1,6 - 3,1] [35/1 558] ⁽²⁾	/	/	/	/
Registres populationnels							
Registre norvégien des naissances (VEIBY <i>et al.</i> , 2014) Pendant la grossesse	6,3 % [21/333]	2,9 % [20/685]	3,4 % [np] [28/833]	0 % ⁽⁴⁾ [0/37] ⁽⁴⁾	7,4 % [2/27]	1,7 % [2/118]	1,8 % [1/57]
Registre finlandais des naissances (ARTAMA <i>et al.</i> , 2005) T1 - (Malfo mineures et majeures)	10,6 % [28/263]	2,7 % [22/805]	/	2,6 % [1/38]	/	/	1,0 % [1/99]
Registre suédois des naissances (KÄLLÉN <i>et al.</i> , 2013) Début grossesse	8,9 % [62/697]	3,8 % [58/1 511]	3,4 % [np] [37/1 084]	8,6 % [12/140]	11,8 % [2/17]	1,8 % [1/57]	10,0 % [10/40]
Registre danois des naissances (MOLGAARD-NIELSEN <i>et al.</i> , 2011) T1 - (inclut polythérapies)⁽⁴⁾	/	/	3,7 % ⁽⁴⁾ [np] [38/1 019] ⁽⁴⁾	/	/	0 % ⁽⁴⁾ [0/58] ⁽⁴⁾	2,8 % ⁽⁴⁾ [11/393] ⁽⁴⁾
Registre médical islandais des naissances (OLAFSSON <i>et al.</i> , 1998) np - (inclut les olythérapies)⁽⁴⁾	4,5 % ⁽⁴⁾ [2/44] ⁽⁴⁾	1,2 % ⁽⁴⁾ [1/84] ⁽⁴⁾	/	7,7 % ⁽⁴⁾ [7/91] ⁽⁴⁾	8,7 % ⁽⁴⁾ [8/92] ⁽⁴⁾	/	/
Données Françaises de l'Assurance maladie (ANSM/CNAM 2017) [26 malformations majeures] - T1	Épilepsie : 4,44 % [41/924], TBP : 2,23 % [16/719]	1,23 % 6/467	1,36 % 40/2 950	/	2,5 % [2/80]	1,01 % [6/594]	0,71 % [1/140]
Méta-analyses							
SAMRÉN <i>et al.</i> , 1997 Méta-analyse 5 études ⁽⁶⁾ (Prospectives)	9 % [16/184]	8 % [22/280]	/	6 % [9/141]	10 % [5/48]	/	/
MEADOR <i>et al.</i> , 2008 (Malformations mineures et majeures)	10,73 % [8,16 - 13,29] [np/2 097]	4,62 % [3,48 - 5,76] [np/4 411]	/	7,36 % [3,60 - 11,11] [np/1 198]	4,91 % [3,22 - 6,59] [np/945]	/	/
WESTON <i>et al.</i> , 2016 (jusqu'à Septembre 2015) [31 études ⁽⁷⁾]	10,93 % [8,9 - 13,13] [np/2 565]	4,93 % [3,84 - 6,16] [np/4 666]	2,31 % [1,87 - 2,78] [np/4 195]	6,26 % [4,37 - 8,47] [np/1 279]	7,10 % [5,36 - 9,08] [np/709]	1,77 % [0,98 - 2,79] [np/817]	2,39 % [0,85 - 4,68] [np/238]

(1) Phénobarbitone et primidone
(2) CUNNINGTON *et al.*, 2011
(3) MONTOURIS *et al.*, 2003

(4) Mono- et polythérapie
(5) non mentionné par les auteurs, retrouvé à partir des données fournies dans la publication
(6) Études incluses : KOCH *et al.*, 1992 ; KLEPPEL *et al.*, 1986 puis 1988, HILLESMAA *et al.*, 1982 ; OMTZIGT *et al.*, 1992 et LINDHOUT *et al.*, 1984
(7) 31 études : cohortes prospectives, cohortes basées sur registres "grossesse" et essais cliniques randomisés

Topiramate	Gabapentine	Prégabaline	Ethosuximide	Vigabatrin	Felbamate	Zonisamide	Contrôles	
							Non épileptique	Epileptique non traité
3,9 % [1,5-8,4] [6/152]	2,8 % [0,5-14,2] [1/36]	/ [0/4]	/ [0/12]	/ [0/4]	/ [0/3]	/ [0/9]	/	/
4,2 % [2,4-6,8] [15/359]	0,7 % [0,02-3,8] [1/148]	/	/	/	/	/ [0,0-3,3] [0/90]	1,1 % [5/442]	/
7,1 % [2,0-22,6] [2/28]	3,2 % [0,6-16,2] [1/31]	/	/ [0/12]	/ [0/6]	/	/	/	2,4 % [1,4-4,1] [13/541]
1,96 % [1/51]	/ [0/14]	/	/ [0/4]	/ [0/1]	/	/	/	2,19 % [4/183]
/	/ [0/11] ⁽³⁾	/	/	/	/	/	/	/
4,2 % [2/48]	/ [0/39] ⁽⁴⁾	3,3 % [1/30]	/	/ [0/14] ⁽⁴⁾	/	/	2,9 % [22 371/ 771 412] ⁽⁵⁾	2,8 % [106/ 3 773] ⁽⁵⁾
/	/	/	/	/	/	/	/	2,8 % [26/939]
12,2 % [6/49]	1,7 % [2/119]	/	8,3 % [1/12]	/ [0/3]	/	33 % [1/3]	3,1 % [49 499/ 1 575 847]	/
4,6 % ⁽⁴⁾ [5/108] ⁽⁴⁾	1,7 % ⁽⁴⁾ [1/59] ⁽⁴⁾	/	/	/	/	/	2,4 % [19 911/ 836 263]	/
/	/	/	/	/	/	/	2,2 %	4,8 % [2/42]
2,3 % [12/521]	0,54 % [2/372]	1,48 % [25/1 691]	/	/	/	/	0,99 % [18 620/ 1 883 556]	/
/	/	/	8 % [1/13]	/	/	/	8 % [12/158] [2 études]	/
/	/	/	/	/	/	/	3,27 % [1,37-5,17] [4 487/ 108 084]	/
4,28 % [2,65-6,29] [np/473]	1,47 % [0,26-3,64] [np/145]	/	/	/	/	0,28 % [0,25-2,39] [np/90]	/	/

IC : intervalle de confiance ; T1 : exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse ; NP : non précisé ; TBP : Troubles bipolaires

Références bibliographiques en annexes

TABLEAU 4 : TABLEAU COMPARATIF DES RISQUES MALFORMATIFS ET NEURO-DÉVELOPPEMENTAUX APRÈS EXPOSITION *IN UTERO* AUX ANTIÉPILEPTIQUES

	Risque Malformatif				Diminution efficacité contraception hormonale	Risque neuro-développemental		Autres facteurs de risque identifiés
	Tératogénicité chez l'animal	↗ de la fréquence globale de malformations majeures ⁽¹⁾	Type de malformations les plus surreprésentées	Relation dose-effet		Données disponibles (ordre de grandeur)	Résultats / Conclusions	
Valproate	Oui	x 4-5	Anomalie de fermeture du tube neural, fentes orales, hypospadias, cardiaques, dysmorphie faciale, craniosténoses, rénales et uro-génitales, membres, syndromes poly-malformatifs	Oui	Non	Données limitées (~ 100 grossesses)	Risque avéré: ♦ diminution QD/QI ♦ retards de développement ♦ troubles du spectre autistique Données suggèrent une augmentation de trouble du déficit de l'attention/ hyperactivité	Exposition importante
Topiramate	Oui	x 3	Fentes orales, hypospadias (+ diminution du poids de naissance, retard de croissance par rapport à l'âge gestationnel, microcéphalie)	Les données vont dans le sens d'une relation dose-effet mais celle-ci reste à confirmer	Oui	Données très limitées	Risque potentiel (signal) : Cas de troubles neuro-développementaux rapportés. Le risque ne peut être exclu et est à considérer.	♦ Exposition importante et en ↗ ♦ Sur-représentation des femmes ♦ Hors AMM
Phénobarbital / Primidone	Oui	x 3	Cardiaques, fentes orales, hypospadias, dysmorphie faciale, anomalie des extrémités (dont hypoplasie des doigts), microcéphalie	Relation dose-effet suggérée mais celle-ci reste à confirmer	Oui	Données (très) limitées	Etudes contradictoires, cas de troubles neuro-développementaux rapportés. Le risque ne peut être exclu et est à considérer.	
Phénytoïne / fosphénytoïne	Oui	x 2-3	Cardiaques, fentes orales, hypospadias, dysmorphie faciale, anomalie des extrémités (dont hypoplasie des doigts), microcéphalie	Absence de données	Oui	Données (très) limitées	Etudes contradictoires, cas de troubles neuro-développementaux rapportés. Le risque ne peut être exclu et est à considérer.	
Carbamazépine	Oui	Jusqu'à x3	Anomalie de fermeture du tube neural, cardiaques, fentes orales, hypospadias, dysmorphie faciale, microcéphalie, anomalie des extrémités (dont hypoplasie des doigts)	Les données vont dans le sens d'une relation dose-effet	Oui	Données limitées (~ 100 grossesses)	Etudes contradictoires, cas de troubles neuro-développementaux rapportés. Le risque ne peut être exclu et est à considérer.	Exposition importante
Prégabaline	Oui	Risque potentiel (signal) - Données limitées (< 200 grossesses ⁽²⁾) (Système nerveux central ?)		Absence de donnée	Non	Données complémentaires demandées	Données insuffisantes pour pouvoir conclure	♦ Exposition très importante et en ↗ ♦ Hors AMM
Gabapentine	Oui	Données limitées (~250 grossesses ⁽²⁾) : insuffisantes pour pouvoir conclure (Rénale ?)		Absence de donnée	Non			♦ Exposition importante ♦ Hors AMM
Zonisamide	Oui	Données insuffisantes pour conclure mais profil de risque spécifique à considérer : retard de croissance par rapport à l'âge gestationnel		Absence de donnée	Non	Inexistantes ou quasiment inexistantes	Données inexistantes ou quasiment inexistantes : pas de conclusion possible	Hors AMM
Vigabatrén	Oui	Données insuffisantes pour conclure mais profil de risque spécifique à considérer : anomalies du champ visuel		Absence de donnée	Pas d'étude			
Felbamate	Non	Données insuffisantes pour conclure mais profil de risque spécifique à considérer : hématotoxicité / hépatotoxicité		Absence de donnée	Oui			

[1] Augmentation par rapport à la fréquence observée en population générale [qui est de 2-3 %] ;
[2] Nombre de grossesses exposées au 1^{er} trimestre, colligées prospectivement

	Risque Malformatif				Diminution efficacité contraception hormonale	Risque neuro-développemental		Autres facteurs de risque identifiés
	Tératogénicité chez l'animal	↗ de la fréquence globale de malformations majeures ⁽¹⁾	Type de malformations les plus surreprésentées	Relation dose-effet		Données disponibles (ordre de grandeur)	Résultats / Conclusions	
Pérampanel	À revoir	Données quasiment inexistantes (< 10 grossesses ⁽²⁾) ou très limitées (< 50 grossesses ⁽²⁾) : pas de conclusion possible		Absence de données	Oui	Inexistantes ou quasiment inexistantes	Données inexistantes ou quasiment inexistantes : pas de conclusion possible	
Lacosamide	Insuffisantes				Non			
Rétigabine	Insuffisantes				Non			
Eslicarbazépine	Oui				Oui			
Ethosuximide	Oui				Pas d'étude			
Rufinamide	Oui				Oui			
Tiagabine	Oui				Non			
Oxcarbazépine	Oui	Les données disponibles (300 - 1000 grossesses⁽²⁾) ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle du risque global de malformations majeures. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer cela.	Pas ou peu étudié	Absence de donnée	Non	Données quasiment inexistantes	Données insuffisantes pour pouvoir conclure	Exposition importante
Lévétiracetam	Oui (dont variations/anomalies mineures du squelette)	Les données issues des principales études de méthodologie correcte (~ 1000 grossesses) ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle de risque global de malformations majeures.	Pas ou peu étudié		Oui			
Lamotrigine	Non	Les données disponibles (> 5000 grossesses⁽²⁾) ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle du risque global de malformations majeures.	Non applicable ⁽³⁾	Relation dose-effet rapportée dans une étude mais pas retrouvée dans 3 autres études de même ampleur	Passage GT IAM le 19 juin 2017	Données limitées (~ 100)	Données trop limitées pour permettre une conclusion définitive (pas de signal en termes de QI, évalué jusqu'à l'âge de 6 ans)	Exposition très importante

[3] À ce jour, une sur-représentation d'un type particulier de malformations n'a pas été démontrée, néanmoins des signaux potentiels ont été identifiés ponctuellement dans une étude mais non rapportées dans les autres études ; ce qui doit donc faire l'objet de recherches complémentaires (cf. paragraphe lamotrigine)

3

CONCLUSIONS

◆ Risques malformatif et neuro-développemental.....	19
◆ Risque néonatal.....	19
◆ Risque de récurrence.....	19
◆ Mono- <i>versus</i> polythérapie antiépileptique.....	19
◆ Prise en charge.....	20
◆ Risques liés à l'arrêt brutal d'un traitement.....	21
◆ Utilisations non conformes.....	21
◆ Nécessité de suivre et d'obtenir des données.....	21

Risques malformatif et neuro-développemental

Une grossesse chez une femme traitée par antiépileptique peut comporter des risques liés à la prise d'un traitement antiépileptique et/ou liés au déséquilibre de la pathologie traitée en cas d'arrêt ou de substitution de traitement. S'agissant du risque de malformations ou de troubles neuro-développementaux lié au traitement antiépileptique, les données actuellement disponibles :

◆ Diffèrent en termes de qualité et de méthodologies. Les études les plus récentes tendent à être de plus grande taille, rapportent des résultats pour des monothérapies et font appel à des protocoles méthodologiques plus rigoureux avec, en particulier, des évaluations réalisées en aveugle, des critères d'inclusion plus stricts qui diminuent les biais de sélection, la prise en compte de facteurs de confusion pertinents, etc.

◆ Varient en fonction des antiépileptiques considérés et des types de troubles étudiés :

- pour un certain nombre de substances, les données sont absentes ou limitées, ne signifiant pas une absence de risque, mais une absence de connaissance, ce qui ne permet aucune conclusion et impose la prudence ainsi qu'un suivi régulier des données ;
- quel que soit l'antiépileptique considéré, les données relatives aux troubles neuro-développementaux sont moins nombreuses que celles concernant le risque malformatif et trop limitées pour permettre une conclusion définitive (en dehors du risque avéré et élevé concernant le valproate).

◆ Montrent que le niveau de risque diffère selon les antiépileptiques. De ce fait, parmi les antiépileptiques pour lesquels l'expérience clinique chez la femme enceinte est la plus importante, le niveau de risque peut être hiérarchisé suivant les antiépileptiques.

◆ Sont en constante évolution, nécessitant une mise à jour régulière des évaluations à l'aune de l'avancée des connaissances.

Risque néonatal

Tel qu'indiqué dans la partie "Matériel et Méthode", ce risque n'a pas été réévalué dans le cadre du présent travail. Néanmoins, il est rappelé la possibilité, selon les antiépileptiques considérés, de survenue de troubles néonataux, tels que :

◆ des troubles liés à l'imprégnation et/ou le sevrage, ainsi que les effets liés à la toxicité de la molécule ;

◆ un syndrome hémorragique et la nécessité d'une prévention par la vitamine K ;

◆ une perturbation phosphocalcique/minéralisation osseuse (pouvant nécessiter une supplémentation en vitamine D).

Risque de récurrence

L'utilisation de certains antiépileptiques est associée à un risque accru de malformations congénitales et/ou de troubles neuro-développementaux. Des études portant sur les antiépileptiques "en général" (sans distinction sur l'antiépileptique utilisé) ont rapporté un risque de récurrence, à savoir que chez une femme enceinte traitée par antiépileptique, le risque d'avoir un enfant atteint d'un trouble est supérieur lorsqu'un précédent enfant de la fratrie était atteint. Ce risque "global" était de l'ordre de 39 à 55 % selon ces études (MOORE *et al.*, 2000 et DEAN *et al.*, 2002).

Des études plus récentes ont confirmé que la présence dans la fratrie d'un (ou des) enfant(s) atteint(s) de malformations après exposition *in utero* à un antiépileptique est un facteur de risque de récurrence (CAMPBELL *et al.*, 2013 ; VAJDA *et al.*, 2013 ; VEIBY *et al.*, 2014). Le risque de malformations est d'autant plus élevé que le nombre d'enfants atteints dans la fratrie est élevé et dépend de l'antiépileptique administré au cours de la grossesse (sur-risque identifié en particulier pour le valproate, le topiramate, le phénytoïne et la phénytoïne).

Mono-versus polythérapie antiépileptique

Une polythérapie avec plusieurs antiépileptiques peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie. Le risque lié à la polythérapie varie en fonction des antiépileptiques co-administrés et apparaît, en particulier, plus important avec le valproate (ainsi que le topiramate) (MEADOR

et al., 2008 ; HOLMES *et al.*, 2011 ; VAJDA *et al.*, 2016). À noter qu'au vu du nombre considérable de combinaisons d'antiépileptiques possibles, l'évaluation du risque de chacune des combinaisons apparaît difficile, et en tout état de cause n'est pas disponible dans un délai court (PENNEL, 2016).

Prise en charge

Il faut garder à l'esprit que toute femme en âge de procréer est potentiellement enceinte ou pourra l'être. En effet, la période où le risque de malformation est maximal correspond souvent à une période où la femme et le médecin ignorent encore la grossesse. Ainsi, chez les femmes en âge de procréer, **ces risques doivent être pris en compte et expliqués dès l'instauration d'un traitement antiépileptique** et quelle que soit l'indication. De surcroît, un suivi rapproché et spécialisé tout au long du traitement ainsi qu'une prise en charge anticipée, adaptée et multidisciplinaire lors d'un désir de grossesse sont indispensables.

SUIVI GÉNÉRAL

Un avis médical spécialisé doit régulièrement être donné aux femmes en âge de procréer traitées par antiépileptiques. À ce titre :

- ◆ Le traitement doit être réévalué par un spécialiste de la pathologie :
 - régulièrement en l'absence de projet de grossesse,
 - de manière anticipée lorsqu'une femme envisage une grossesse,
 - dans les meilleurs délais en cas de grossesse.
- ◆ Les patientes doivent être informées régulièrement et dès l'instauration du traitement sur les risques potentiels liés à l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse et de l'intérêt et la nécessité de planifier une grossesse.
- ◆ Une contraception efficace, adaptée au traitement (en tenant compte des interactions médicamenteuses, pouvant rendre inefficace la contraception hormonale), doit être mise en place.

ÉTAPE PRÉ-CONCEPTIONNELLE

Étape primordiale ayant pour objectif de prendre les mesures nécessaires pour réduire les effets néfastes des médicaments pour le fœtus tout en évitant au maximum de déséquilibrer la pathologie traitée. Elle nécessite de prévoir la grossesse suffisamment à l'avance pour permettre une prise en charge adaptée, en pluridisciplinarité, incluant :

- ◆ Une visite pré-conceptionnelle et transmission de l'information entre les différents acteurs du réseau intervenant dans la prise en charge de la grossesse.
- ◆ Une information éclairée de la patiente et de son conjoint.
- ◆ Une supplémentation en acide folique avant la conception et en début de grossesse. Le bénéfice de cette mesure n'étant pas établi (les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées aux antiépileptiques tératogènes), le suivi pré et postnatal sera identique que la patiente en ait reçu ou non.

◆ Une ré-évaluation attentive du traitement antiépileptique en place (par un spécialiste et en pluridisciplinarité si nécessaire) tout en maintenant l'équilibre de la pathologie. Cette étape a pour but de juger de l'intérêt même du traitement et considérer les alternatives possibles. Lorsqu'un traitement s'avère nécessaire au cours de la grossesse, il convient de :

- Informer : expliquer à la patiente et à son conjoint le choix du traitement, les bénéfices attendus et les potentiels risques pour l'enfant à naître ;
- Modifier : porter le choix sur le traitement le plus adapté pour la prise en charge de la pathologie et pour lequel l'expérience clinique chez la femme enceinte est la plus importante et soulève le moins d'inquiétude pour l'enfant à naître ;
- Adapter : utiliser la dose minimale efficace (en s'appuyant quand cela est possible sur les concentrations plasmatiques, avec un dosage de référence avant grossesse ou en tout début de grossesse), pendant la durée la plus courte possible ;
- Surveiller : mettre en place un suivi pluridisciplinaire renforcé, en période prénatale, néonatale et/ou postnatale.

SUIVI DE GROSSESSE RENFORCÉ

Étape multidisciplinaire, avec un suivi obstétrical de grossesse à risque et l'instauration d'une surveillance prénatale spécialisée et orientée, et un suivi neurologique resserré avec adaptation du traitement antiépileptique et mise en place de supplémentation si nécessaire. Aborder la question de l'allaitement au cours de la grossesse.

SUIVI EN POST-PARTUM IMMÉDIAT

- ◆ La prise en charge du nouveau-né doit tenir compte de la survenue possible de troubles néonataux.
- ◆ Réadaptation, si nécessaire, du traitement modifié au cours de la grossesse (notamment de la posologie).

SUIVI POST NATAL

Il s'agit d'attirer l'attention des professionnels de santé et des patientes sur le risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* afin qu'une évaluation de l'enfant puisse être faite au plus tôt en cas de doute.

Ne pas hésiter à se rapprocher d'un Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) pour tout renseignement, ils pourront vous apporter des avis d'experts, personnalisés, sur les risques médicamenteux encourus par une femme et son bébé.

Risques liés à l'arrêt brutal d'un traitement

Les femmes en âge de procréer traitées par antiépileptiques ne doivent en aucun cas interrompre ou modifier leur traitement sans l'avis de leur prescripteur. En particulier, dans le cadre de l'épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit

absolument être évité car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves voire fatales.

Utilisations non conformes

Face à ces risques et devant la mise en évidence de l'utilisation de certains antiépileptiques dans des indications thérapeutiques non conformes à l'AMM et dont le rapport bénéfice/risque n'est par conséquent pas connu, **il est rappelé aux professionnels de santé**

et aux patientes la nécessité d'exclure toute utilisation d'antiépileptique dans des indications et/ou conditions non validées par l'AMM.

Nécessité de suivre et d'obtenir des données

Au vu de la complexité du sujet, du manque de données scientifiques et de l'importance du sujet en terme de santé publique, il apparaît nécessaire de poursuivre le recueil des données, notamment *via* les trois voies suivantes : la déclaration des cas au système de pharmacovigilance, l'enregistrement des patientes enceintes au sein de registre dédié et la conduite d'étude(s) pharmaco-épidémiologique(s) *ad hoc*.

DÉCLARATION AU SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE

Les données cliniques relatives au risque lié à l'exposition au cours de la grossesse sont insuffisantes voire inexistantes pour la majorité des antiépileptiques (notamment pour les plus récents) ou nécessitent d'être complétées pour les autres. **Quel que soit l'antiépileptique considéré, il est indispensable de signaler :**

- ◆ Les cas de patientes enceintes exposées à ces médicaments, dès le diagnostic de la grossesse afin d'en assurer le suivi prospectif. Leur enregistrement dans les bases de données spécifiques des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV ; base Terappel) ou du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) contribue à enrichir les données et ainsi à améliorer l'évaluation du risque des médicaments au cours de la grossesse.

- ◆ Les cas d'effets indésirables (dans le cas de la grossesse : toute malformation, effet fœtotoxique, effet néonatal ou effet à long terme) suspectés d'être dus à un médicament. L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent les déclarer au Centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur Centre régional de pharmacovigilance. Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr> (coordonnées des Centres régionaux de pharmacovigilance) ou *via* le lien : Déclarer immédiatement tout effet indésirable.

REGISTRES "ANTIÉPILEPTIQUE ET GROSSESSE"

Enregistrement des patientes enceintes par les professionnels de santé. À noter qu'une publication régulière des données actualisées de ces registres apparaît nécessaire.

ÉTUDE(S) PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUE(S)

Un projet de suivi pharmaco-épidémiologique de l'exposition des femmes en âge de procréer et des femmes enceintes aux traitements des troubles bipolaires ou de l'épilepsie est envisagé.



ANNEXE 1

ÉVOLUTION TEMPORELLE (2006 - 2017) DU NOMBRE ANNUEL DE PATIENTES EN ÂGE DE PROCRÉER (15 - 49 ANS) AYANT EU AU MOINS UNE DÉLIVRANCE D'ANTIÉPILEPTIQUE

Sur la période 2006 - 2017, le nombre annuel de femmes en âge de procréer (15-49 ans) ayant eu, en France, au moins une délivrance d'antiépileptique au cours de l'année est rapporté ci-après :

NOMBRE DE PATIENTES EN ÂGE DE PROCRÉER (15-49 ANS) AYANT EU AU MOINS UNE DÉLIVRANCE PAR AN

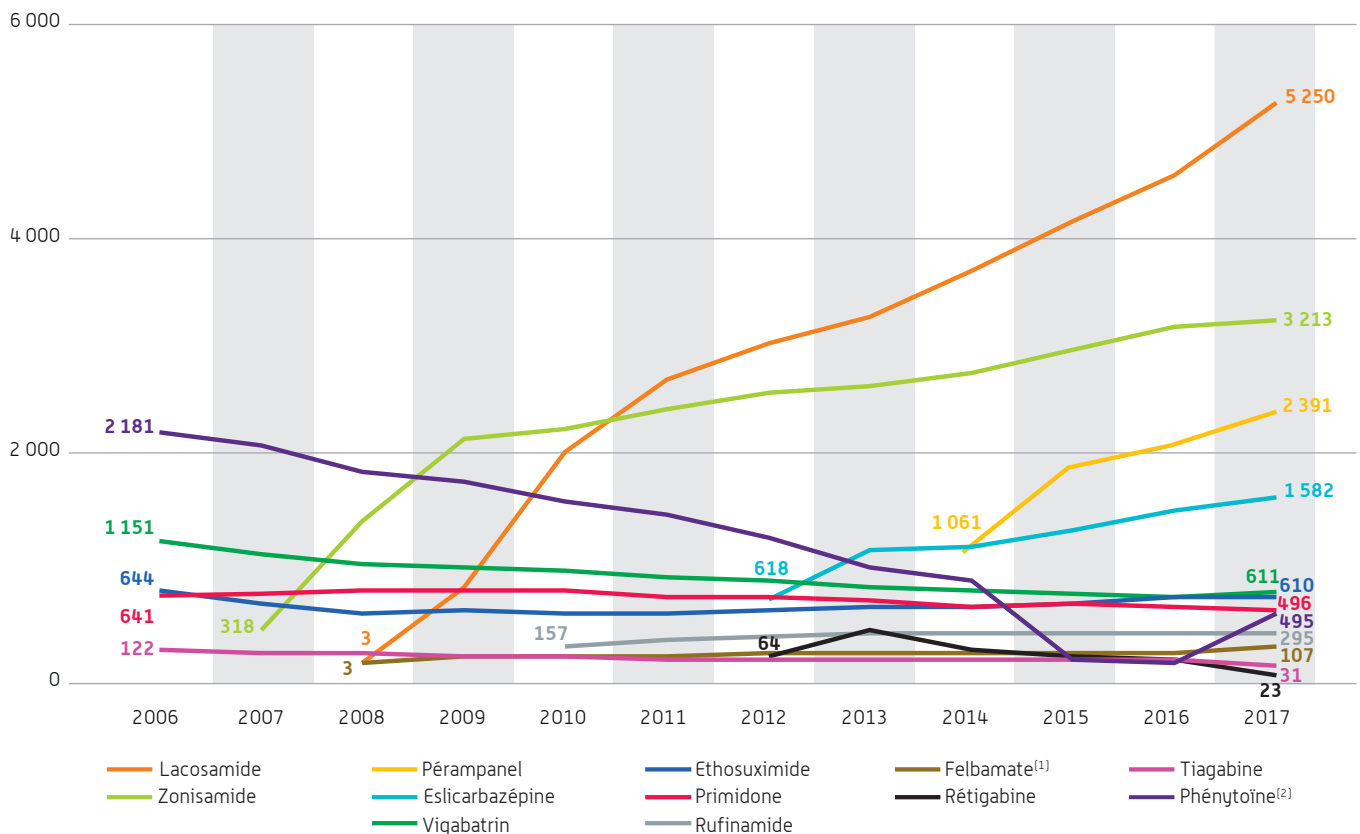
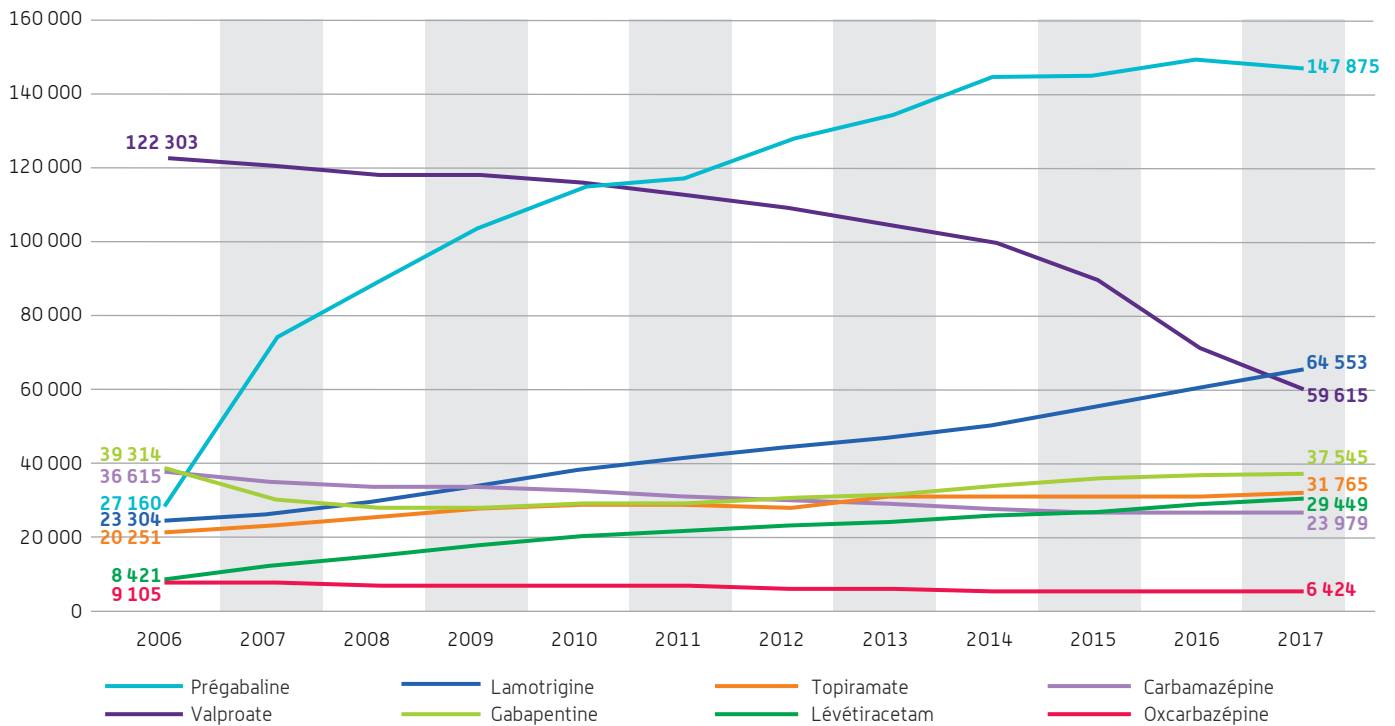
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Prégabaline	27 160	73 747	88 672	103 416	114 904	117 373	128 059	135 357	144 777	146 485	150 369	147 875
Valproate	122 303	119 848	117 326	117 546	115 562	112 017	108 264	103 434	99 306	89 170	69 959	59 615
Lamotrigine	23 304	25 533	28 276	33 292	37 001	40 610	43 715	46 346	49 855	54 145	59 696	64 553
Gabapentine	39 314	29 699	26 844	27 308	27 972	28 176	30 040	31 032	34 036	35 931	36 739	37 545
Topiramate	20 251	22 550	24 674	27 441	28 969	28 533	28 163	31 053	31 707	31 219	31 326	31 765
Lévétiracetam	8 421	11 530	14 469	17 495	19 564	20 847	22 499	23 557	24 872	26 282	28 127	29 449
Carbamazépine	36 615	33 683	32 328	32 102	31 071	29 654	28 327	27 025	25 732	25 065	24 339	23 979
Oxcarbazépine	9 105	8 903	8 558	8 494	8 314	8 038	7 663	7 200	6 809	6 642	6 667	6 424
Phénobarbital	15 324	13 604	12 418	11 466	10 248	9 105	8 153	7 205	6 341	5 491	4 871	4 297
Lacosamide			3	720	1 987	2 672	3 014	3 244	3 690	4 128	4 577	5 250
Zonisamide		318	1 324	2 099	2 207	2 379	2 532	2 600	2 722	2 925	3 140	3 213
Pérampanel									1 061	1 894	2 063	2 391
Eslicarbazépine							618	1 081	1 120	1 280	1 467	1 582
Vigabatrin	1 151	1 038	940	915	871	802	772	721	686	640	633	611
Ethosuximide	644	554	472	495	473	481	513	546	527	567	609	610
Primidone	641	641	671	694	684	629	617	584	545	556	520	496
Rufinamide					157	213	248	274	278	285	292	295
Felbamate ⁽¹⁾			3	74	82	84	90	89	85	98	96	107
Rétigabine							64	330	127	59	41	23
Tiagabine	122	106	88	70	56	51	49	34	34	30	30	31
Phénytoïne ⁽²⁾	2 181	2 038	1 800	1 691	1 514	1 398	1 172	913	772	44	19	495

[1] Felbamate : uniquement retracé en rétrocession hospitalière.

[2] Phénytoïne : Rupture de stock depuis le 20 mars 2014.

Fosphénytoïne : données non accessibles dans le SNIIRAM (réserve hospitalière).

NOMBRE DE PATIENTES EN ÂGE DE PROCRÉER (15-49 ANS) AYANT EU AU MOINS UNE DÉLIVRANCE PAR AN



(1) Felbamate : uniquement retracé en rétrocession hospitalière.

(2) Phénytoïne : Rupture de stock depuis le 20 mars 2014.

Fosphénytoïne : données non accessibles dans le SNIIRAM (réserve hospitalière).



ANNEXE 2

SYNTHÈSES FACTUELLES DES DONNÉES DISPONIBLES POUR CHAQUE ANTIÉPILEPTIQUE ÉVALUÉ

◆ Carbamazépine.....	25
◆ Eslicarbazépine.....	29
◆ Ethosuximide.....	30
◆ Felbamate.....	31
◆ Gabapentine.....	32
◆ Lacosamide.....	33
◆ Lamotrigine.....	34
◆ Lévétiracétam.....	37
◆ Oxcarbazépine.....	38
◆ Pérampanel.....	40
◆ Phénobarbital / primidone.....	41
◆ Phénytoïne / fosphénytoïne.....	43
◆ Prégabaline.....	45
◆ Rétigabine.....	46
◆ Rufinamide.....	47
◆ Tiagabine.....	48
◆ Topiramate.....	49
◆ Vigabatrin.....	51
◆ Zonisamide.....	52

Une revue des données disponibles concernant le risque malformatif et neuro-développemental a été réalisée. Seules les conclusions sont rapportées ci-après, ainsi l'ensemble des références bibliographiques disponibles n'est pas présenté ici.

Carbamazépine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Une autre méthode de contraception efficace doit être conseillée/préscrite.

RISQUE MALFORMATIF

Fréquence globale de malformation

Selon les données actuellement disponibles issues des registres, la fréquence globale de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie varie entre 2,6 % et 5,6 % [WIDE *et al.*, 2004 et KÄLLÉN *et al.*, 2013 ; ARTAMA *et al.*, 2005 ; TOMSON *et al.*, 2011 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 ; VAJDA *et al.*, 2016 ; VEIBY *et al.*, 2014 ; CAMPBELL *et al.*, 2014]. Cette variabilité pouvant être liée aux différences méthodologiques entre les études, aux doses administrées, etc. La fréquence globale des malformations dans la population générale étant de 2-3 %, l'exposition *in utero* à la carbamazépine entraîne, suivant les études, une fréquence globale des malformations soit similaire à la population générale, soit 2 à 3 fois supérieure à celle-ci. D'après les méta-analyses conduites par WESTON *et al.*, 2016, les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ont un taux de malformations moyen de 4,93% [3,84 % - 6,16 % ; n = 4 666 ; 30 études], soit un risque 1,5 à 2 fois supérieur à celui des groupes contrôles non exposés (non épileptiques ou épileptiques).

Par comparaison au groupe traité par lamotrigine, les données de TOMSON *et al.*, 2018 mettent en évidence un sur-risque statistiquement significatif chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie (OR = 1,9 [1,4 - 2,6], calculé par l'ANSM car non fourni par les auteurs). Cet excès de risque n'est pas retrouvé dans le registre Irlandais et Britannique [CAMPBELL *et al.*, 2014], ni dans le registre Nord-Américain [HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012]. Parmi les 3 études retenues, ayant comparé la fréquence globale de malformations des enfants nés de mères épileptiques traitées par carbamazépine à celle de patientes non épileptiques, des résultats contradictoires sont obtenus, allant d'une absence de différence à une augmentation statistiquement significative [RR = 2,7 [1,0 - 7,0] ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012]. La méta-analyse conduite par WESTON *et al.*, 2016 retrouve une augmentation statistiquement significative de risque [RR = 2,01 [1,20 - 3,36] ; n = 1367].

Conclusion sur la fréquence globale de malformations

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, le suivi d'un nombre très important de femmes enceintes exposées à la carbamazépine en monothérapie au 1^{er} trimestre de grossesse (> 5000 issues de grossesses) montre que la carbamazépine peut entraîner une augmentation du risque global de malformations majeures, avec une fréquence globale des malformations soit similaire, soit pouvant aller jusqu'à 3 fois celle de la population générale (qui est de 2-3 %). Si après ré-évaluation un traitement s'avère nécessaire, ce risque est à considérer dans le choix du traitement et doit être pris en compte en cas d'exposition au cours de la grossesse.

Types de malformations

- ◆ Les données actuellement disponibles montrent un risque accru d'anomalie de fermeture du tube neural, et en particulier de *spina bifida* chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, par comparaison aux enfants non exposés aux antiépileptiques (présentant ou non d'autres types de malformations congénitales) [ROSA, 1991 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2001 et 2007 ; MEDVECZKY *et al.*, 2004 ; JENTINK *et al.*, 2010 ; WERLER *et al.*, 2011 ; GILBOA *et al.*, 2011]. Ce sur-risque est constaté dans toutes les études cas-témoin s'intéressant à ce type de malformations et est multiplié d'un facteur 2 à 14 suivant les études et les groupes témoins. À noter qu'au vu de la faible incidence de ce type de malformations, les études cas-témoins sont les plus à même d'identifier un sur-risque. Parmi les études comparant ou mettant en parallèle la fréquence de survenue d'anomalie de fermeture du tube neural, une fréquence inférieure est observée après exposition *in utero* à la carbamazépine, par comparaison au valproate [KÄLLÉN *et al.*, 1989 ; ARPINO *et al.*, 2000 ; WERLER *et al.*, 2011 ; TOMSON et BATTINO, 2012]. *A contrario*, un risque accru est rapporté chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport aux autres antiépileptiques considérés [ROSA, 1991 ; KÄLLÉN *et al.*, 1994 ; LISI *et al.*, 2010 ; TOMSON et BATTINO, 2012] et en particulier par rapport à la lamotrigine [TOMSON *et al.*, 2011 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 et CAMPBELL *et al.*, 2014].
- ◆ Les données relatives à la survenue de malformations cardiaques après exposition *in utero* à la carbamazépine sont contradictoires. En effet, l'étude cas-témoin s'étant intéressée à ce type de malformations ne rapporte pas d'association statistiquement significative entre l'exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie et le risque de malformations cardiaques ou de coarctation de l'aorte [ARPINO *et al.*, 2000 et LISI *et al.*, 2010]. Parmi les études de registre précisant la fréquence de survenue de malformations cardiaques après exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie, une fréquence de malformations cardiaques comprise entre 0,3 et 1,6 % est rapportée suivant les registres, comptant entre 703 et 1657 grossesses exposées à la carbamazépine seule [WIDE *et al.*, 2004 et KÄLLÉN *et al.*, 2013 ; ARTAMA *et al.*, 2005 ; TOMSON *et al.*, 2011 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 et CAMPBELL *et al.*, 2014]. À noter que le registre Epilepsie et Grossesse Kerala rapporte une fréquence de malformations cardiaques très élevée chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (6,3 %), mais cela est à mettre en parallèle du taux également très élevé observé chez les enfants non exposés aux antiépileptiques (8 %) [THOMAS *et al.*, 2008]. En compilant les données de 8 études prospectives concernant 2 680 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie, JENTINK *et al.*, 2010 rapportent un sur-risque statistiquement significatif d'anomalies du retour veineux pulmonaire ($p < 0,001$). Parmi les études comparant ou mettant en parallèle la fréquence de survenue de malformations cardiaques entre les différents antiépileptiques, une fréquence inférieure est observée après exposition *in utero* à la carbamazépine, par comparaison au valproate, sans que la différence soit statistiquement différente dans l'étude ayant réalisé une analyse statistique [CAMPBELL *et al.*, 2014]. *A contrario*, un risque accru semble apparaître chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport à la lamotrigine, mais aucune analyse statistique n'est réalisée par les auteurs [TOMSON *et al.*, 2011]. Enfin, dans le registre Nord-Américain, HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 ne retrouvent pas d'excès de risque de malformations cardiaques par rapport à un

groupe témoin externe non exposé. Ainsi, en l'état actuel des connaissances, un sur-risque de malformations cardiaques chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine est décrit par certaines études, mais n'est pas retrouvé par d'autres. Deux des 3 registres de plus grande ampleur allant dans le sens d'un excès de risque de malformations cardiaques chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, ce risque est donc à prendre en considération.

- ◆ Les données actuellement disponibles décrivent également un sur-risque de fentes orales (HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2007 ; PUHÓ *et al.*, 2007 ; LISI *et al.*, 2010 ; GILBOA *et al.*, 2011 , ANSM/CNAM 2017), d'hypospadias (JENTINK *et al.*, 2010), de dysmorphie faciale, de microcéphalie, et d'hypoplasie des ongles (JONES *et al.*, 1989 ; NULMAN *et al.*, 1997 ; DEAN *et al.*, 2002 ; MAWER *et al.*, 2010) après exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie. D'autres types de malformations ont été également décrits, mais de façon ponctuelle.

Relation dose-effet

Les données actuellement disponibles vont dans le sens d'une relation dose-effet, avec un risque de malformations particulièrement augmenté avec des doses supérieures ou égales à 1000 mg/j (TOMSON *et al.*, 2011 et CAMPBELL *et al.*, 2014). Pour autant, aucune dose sans effet n'a pu être identifiée.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

a) Scores de QD et QI

Enfants d'âge pré-scolaire

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

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

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

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

Enfants d'âge scolaire

Les études actuellement disponibles ne rapportent pas de différence statistiquement significative de QI global entre les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine et les enfants nés de mères non épileptiques (WIDE *et al.*, 2002 ; GAILY *et al.*, 2004 ; THOMAS *et al.*, 2007 et BAKER *et al.*, 2015) ou au score attendu (NADEBAUM *et al.*, 2011). Il convient de noter que ces résultats sont basés sur un nombre limité de grossesses exposées (respectivement de 35 ; 86 ; 14 ; 50 et 34) et que ces études tiennent compte du niveau d'éducation maternel, mais que seule l'étude publiée par BAKER *et al.*, 2015 ajuste également sur le QI maternel, tandis que NADEBAUM *et al.*, 2011 ne rapportent pas de différence entre le QI maternel (du groupe carbamazépine) et le QI attendu en population générale. L'étude de TITZE *et al.*, 2008 n'est pas considérée ici puisque ne distinguant pas les expositions ($n = 6$) en mono- ou en polythérapie. De la même manière, il n'est pas mis en évidence de différence statistiquement significative de QI global après exposition prénatale à la carbamazépine par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées (GAILY *et al.*, 2004 ; ERIKSSON *et al.*, 2005 et THOMAS *et al.*, 2007). Néanmoins, dans ces études, la comparaison avec ce type de groupe contrôle (mères épileptiques non traitées) ne prend pas en compte des paramètres maternels pertinents. Par comparaison aux autres antiépileptiques, MEADOR *et al.*, 2013 ajustant sur les facteurs de confusion pertinents ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative entre le QI global des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ($n = 61$) et celui des enfants exposés à la phénytoïne ou à la lamotrigine. En outre, dans cette même étude, le QI global des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine est statistiquement supérieur (de 8 points) à celui des enfants exposés *in utero* au valproate (MEADOR *et al.*, 2013). THOMAS *et al.*, 2007 et GOPINATH *et al.*, 2015 ne rapportent pas de différence de QI global

par comparaison aux enfants nés de mères traitées par des monothérapies antiépileptiques, autre que la carbamazépine, mais sans prise en compte des paramètres maternels pertinents.

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

Conclusion sur les scores de QD et QI :

En l'état actuel des connaissances, le risque de troubles cognitifs après exposition *in utero* à la carbamazépine ne peut être écarté, mais l'impact sur le QI semble en tout état de cause inférieur à celui du valproate. Il convient de souligner que ce comparateur (le valproate) n'est pas satisfaisant puisqu'il s'agit de savoir quel est le devenir neuro-développemental des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées ou non épileptiques ou traitées par des antiépileptiques autre que le valproate (et non pas uniquement par rapport au valproate pour lequel il est avéré qu'il induit des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*).

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

Enfants d'âge pré-scolaire

Les études disponibles chez les enfants d'âge pré-scolaire montrent que, par comparaison aux enfants nés de mères non épileptiques, les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie ont une fréquence supérieure de retard de développement (QD \leq 84) [16 % *versus* 8 % d'après BROMLEY *et al.*, 2010 ; 8 % *versus* 3 % d'après SCOLNICK *et al.*, 1994 et 20 % *versus* 5 % d'après CUMMINGS *et al.*, 2011]. Cet excès de risque n'atteignant la significativité statistique que dans l'étude de CUMMINGS *et al.*, 2011, avec un ORa = 7,7 (1,4 - 43,1), en ajustant sur les paramètres influant sur le QI de l'enfant (mais pas sur le QI maternel, contrairement aux 2 autres études). Néanmoins le résultat obtenu dans l'étude de BROMLEY *et al.*, 2010 est proche de la significativité

statistique (p = 0,074). Par comparaison aux autres antiépileptiques, MEADOR *et al.*, 2009 montrent un risque accru de troubles (QD/QI \leq 84) chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (15/73 ; 20 %) par rapport à ceux exposés à la lamotrigine (10/84 ; 12 %) mais inférieur à celui observé chez les enfants nés de mères traitées par phénytoïne (15/48 ; 31 %) ou valproate (20/53 ; 37 %). Ce dernier point est également observé dans l'étude australienne où l'estimation de risque rapportée chez les enfants exposés *in utero* au valproate (ORa = 26,1 [4,9 - 139]) est plus de 3 fois supérieure à celle calculée pour la carbamazépine (ORa = 7,7 [1,4 - 43,1]) (CUMMINGS *et al.*, 2011). Cela est également observé dans l'étude de BROMLEY *et al.*, 2010 dans laquelle l'exposition prénatale au valproate entraîne une augmentation statistiquement significative de risque.

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

Enfants d'âge scolaire

◆ Score des QI < valeurs considérées

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

Par comparaison aux autres antiépileptiques, l'étude de MEADOR *et al.*, 2013 montre un risque accru de troubles (QI \leq 84) chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (5/61 ; 8 %) par rapport à ceux exposés à la lamotrigine (2/74 ; 5 %) ou à la phénytoïne (2/40 ; 3 %) mais inférieur à celui observé chez les enfants nés de mères traitées par valproate (8/49 ; 16 %).

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

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

◆ Retard des acquisitions / scolarité

Deux études rapportent des taux élevés de retards des acquisitions chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (22 % de retard dans l'acquisition du langage et/ou de la motricité chez

DEAN *et al.*, 2002 ; 30 % de retards psychomoteurs (retards, soutien scolaire, dépendance) chez MAWER *et al.*, 2002). À noter que ces études ne tiennent pas compte des paramètres maternels. L'étude la plus robuste méthodologiquement, mais portant sur un nombre limité d'enfants âgés de 6 ans (n = 50) rapporte une augmentation, non statistiquement significative, d'un facteur 3 du recours au soutien scolaire chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (BAKER *et al.*, 2015). Enfin, dans l'étude suédoise conduite chez des enfants de 16 ans l'exposition prénatale à la carbamazépine n'est pas associée à un excès de risque d'échec aux diplômes de sport, mathématiques, anglais et suédois, mais est associée à une diminution de la proportion d'enfants obtenant leur diplôme avec excellence (pour 3 des 4 matières étudiées, à savoir les mathématiques, anglais et suédois) par comparaison aux enfants nés de mères non épileptiques ou aux enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (FORSBERG *et al.*, 2011).

c) Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Les données actuellement disponibles concernant le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez les enfants nés de mères exposées à la carbamazépine sont limitées en termes d'effectifs (moins d'une centaine de grossesses) et de méthodologie (questionnaires composites ; fréquence d'enfants à risque de présenter un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité comparée à la fréquence d'enfants présentant un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; effectifs faibles ; etc.), contradictoires, sans diagnostic clinique (utilisation d'échelles comportementales) concernant des enfants d'âge précoce (1,5 ; 3 et 6 ans) par rapport à l'âge de manifestation des symptômes et n'étudient pas forcément l'ensemble des sous types (VAN DER POL *et al.*, 1991 ; VEIBY *et al.*, 2013 ; COHEN *et al.*, 2011 et 2013). Ainsi, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de conclure quant à ce risque.

d) Troubles du spectre autistique (TSA)

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

(1/41 ; 2,9 %), et 3 ans (1/31 ; 3,4 %) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques avec une fréquence de 0,9 % à 1,5 ans (soit OR = 3,3 [0,5 - 24,8]) de 1,5 % à 3 ans (soit OR = 2,5 [0,8-15,8]). À noter que les données relatives au risque de traits autistiques ne portent que sur 1 cas à chaque âge étudié. Néanmoins, les études rétrospectives écossaises publiées par DEAN *et al.*, 2002 et RASALAM *et al.*, 2005 vont dans le sens d'un excès de risque. Ces études concernent en majeure partie la même cohorte (étude conduite au sein du même hôpital et sur des périodes se chevauchant), l'une n'investiguant que les troubles du spectre autistique (RASALAM *et al.*, 2005) et la seconde un ensemble de troubles du développement (autisme, TSA, Asperger ou Trouble du déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH)) (DEAN *et al.*, 2002). RASALAM *et al.*, 2005 rapportent 2 cas de TED parmi les 80 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (2,5 % [0 - 6 %]) et font état d'un taux de 0,25 % (0,17 - 0,33) dans la population générale du Royaume Uni, mais ne réalisent pas d'analyse statistique (pas de groupe contrôle spécifique à l'étude). Dans l'étude de DEAN *et al.*, 2002 réalisant une analyse groupée d'un ensemble de troubles du développement (autisme, TSA, Asperger ou TDAH) établis sur la base des dossiers médicaux, les auteurs rapportent un excès de risque chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (10/70 ; 14,5 %), par comparaison à un groupe contrôle d'enfants non exposés issus de mêmes mères (2/38 ; 5,2 %), ce qui permet de contrôler naturellement les facteurs de confusion potentiels comme l'environnement social et le quotient intellectuel et le niveau d'éducation maternel.

Dans l'étude conduite en 2018 par l'ANSM et la CNAM, l'exposition à la carbamazépine semble être associée à un risque augmenté de "troubles de développement psychologique" et "troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence". Cependant, ces associations ne persistent pas lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

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

e) Domaines spécifiques

Les données actuellement disponibles concernant les altérations de domaines spécifiques (fonctions mnésiques, exécutives, adaptatives, motricité, comportement agressif, aptitudes sociales) chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine sont contradictoires, insuffisantes, méthodologiquement peu solides pour certaines (sous score d'échelle composite, comparaison au valproate et/ou pas de double administration des questionnaires aux parents et aux enseignants, etc.), basées sur des effectifs faibles, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile et ne permet pas de conclure (THOMAS *et al.*, 2008 ; Mc VEARRY *et al.*, 2009 ; BROMLEY *et al.*, 2010 ; COHEN *et al.*, 2011 et 2013 ; VEIBY *et al.*, 2013 ; MEADOR *et al.*, 2013 ; DESHMUKH *et al.*, 2016).

f) Conclusions sur le risque neuro-développemental

En l'état actuel des connaissances, le risque de troubles neuro-développementaux (cognitifs et/ou comportementaux) après exposition *in utero* à la carbamazépine ne peut être écarté. Si après ré-évaluation un traitement s'avère nécessaire, ce risque est à considérer dans le choix du traitement et doit être pris en compte pour le suivi de l'enfant en cas d'exposition pendant la grossesse.

Eslicarbazépine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Une autre méthode de contraception efficace doit être conseillée/prescrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

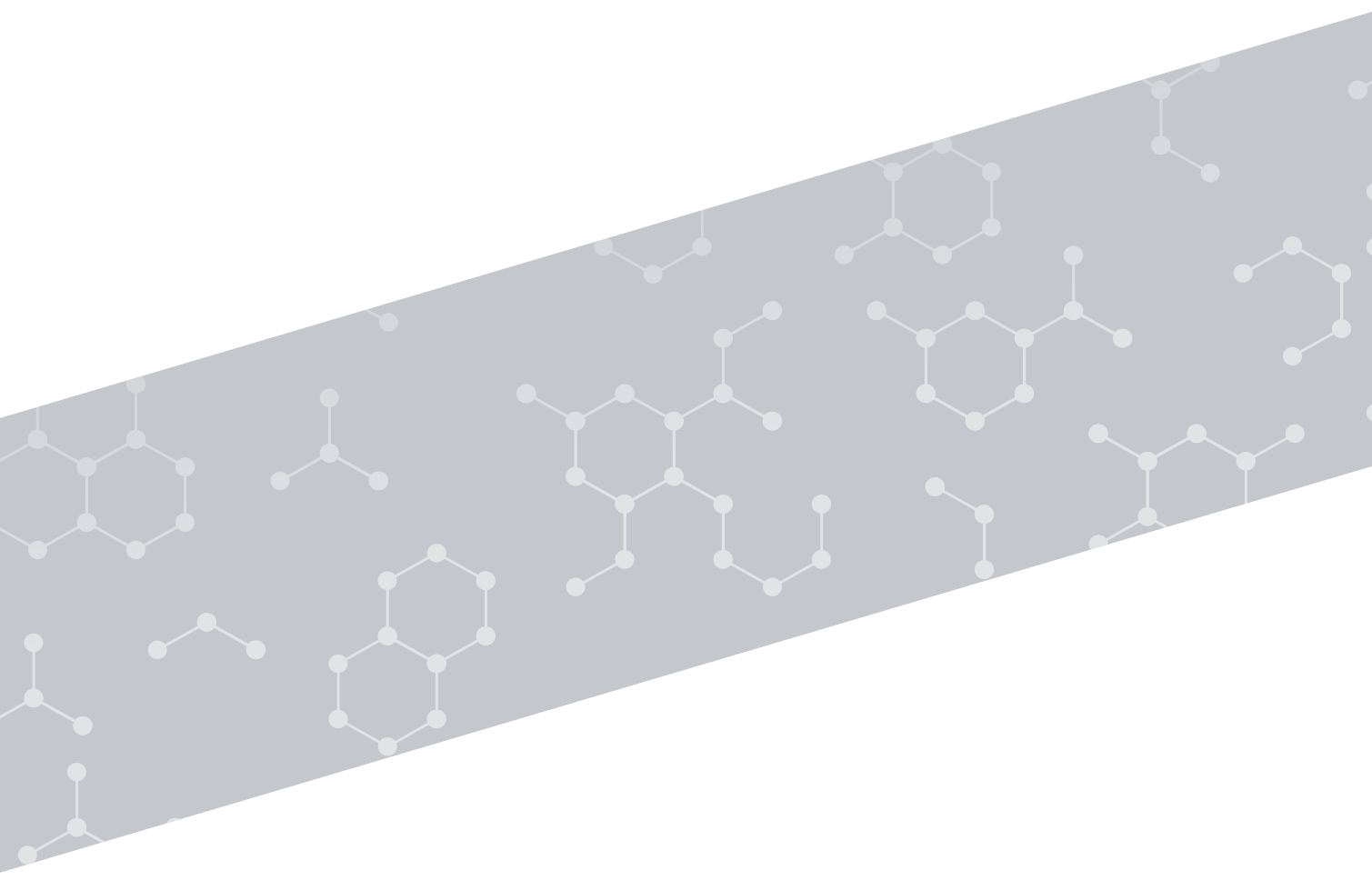
Les données animales concernent essentiellement la fertilité et sont plutôt discordantes en ce qui concerne le risque malformatif et/ou fœtotoxique. Une révision des données par le laboratoire serait souhaitable. Néanmoins, le RCP actuel mentionne une tératogénicité chez la souris (augmentation de l'incidence globale des malformations squelettiques et majeures).

Données cliniques

Les données sont quasiment inexistantes concernant l'eslicarbazépine et la grossesse : aucune donnée bibliographique et seulement 10 grossesses exposées en monothérapie et dont l'issue est connue (un cas issu de Vigilyse® et 9 du laboratoire). Les données colligées prospectivement rapportent 1 cas d'avortement spontané, 1 interruption volontaire de grossesse (sans précision) et 2 naissances d'enfants sans anomalie. Les données colligées rétrospectivement rapportent 2 cas d'avortement spontané, 2 interruptions volontaires de grossesse (sans précision), 1 naissance d'enfant sans anomalie et 1 naissance d'enfant avec anomalie (dislocation congénitale du genou). Ces données ne permettent pas de conclure quant au risque potentiel concernant une utilisation d'eslicarbazépine au cours de la grossesse.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

À ce jour, les données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à l'eslicarbazépine seule sont inexistantes ou quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.



Ethosuximide

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

Les données relatives aux interactions avec les contraceptifs hormonaux sont manquantes.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Les données animales ont mis en évidence un effet tératogène de l'éthosuximide (malformations cérébrales, squelettiques et viscérales).

Données cliniques

L'ensemble des données disponibles issues de la littérature et de la notification spontanée sont insuffisantes pour porter une appréciation précise sur le risque malformatif lié à l'éthosuximide, souvent utilisé en polythérapie. Les données de la littérature sur cette molécule sont de plus parfois relativement anciennes. Nous avons dénombré dans la littérature 72 grossesses exposées en monothérapie (KUHNZ *et al.*, 1984 ; BERTOLLINI *et al.*, 1987 ; SAMRÉN *et al.*, 1997 ; SAMRÉN *et al.*, 1999 ; MORROW *et al.*, 2006 ; TOMSON *et al.*, 2018 ; KÄLLÉN *et al.*, 2013 ; VAJDA *et al.*, 2014) avec 3 cas de malformations rapportées : chez 2 frères, avec certaines anomalies similaires au niveau du nez (KUHNZ *et al.*, 1984) et un autre cas sans information (SAMRÉN *et al.*, 1997). À noter que parmi les 72 grossesses exposées en monothérapie, 30 ont été colligées prospectivement, avec 2 cas de malformations (cas des 2 frères rapportés ci-dessus). L'ensemble des issues dans ces études n'est

pas précisé, puisque le plus souvent, seules les naissances sont rapportées. Les données de notifications spontanées regroupent 10 grossesses exposées en monothérapie et suivies en prospectif : 5 issues de Terappel®, avec exposition au 1^{er} trimestre et 5 du laboratoire (pour ces derniers, l'exposition au 1^{er} trimestre n'est pas toujours clairement établie, sauf au moins chez une femme avec arrêt de l'éthosuximide à 10 SA et switch par du diazépam), avec des malformations dans ce cas et pas pour les autres. Au total, les données de la littérature et de la notification spontanée sont très limitées, avec 32 cas de grossesses suivies en prospectif, exposées en monothérapie au 1^{er} trimestre à l'éthosuximide.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

En l'état actuel des connaissances, les données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à l'éthosuximide seul sont quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

Références bibliographiques en annexes

Felbamate

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Une autre méthode de contraception efficace doit être conseillée/prescrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Les études effectuées chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du felbamate à des doses allant jusqu'à respectivement 13,9 fois et 4,2 fois la dose humaine journalière calculée sur le poids corporel.

Données cliniques

Les données actuelles de la littérature ne concernent qu'un nombre extrêmement réduit de patientes : 13 dont 3 seulement exposées en monothérapie (les conditions d'exposition ne sont

pas connues pour les 10 autres) (MORRELL *et al.*, 1996 ; TOMSON *et al.*, 2018). Les données de notifications spontanées (laboratoire et Vigilyse®) comptent 9 cas de grossesses exposées en monothérapie, dont 4 grossesses enregistrées de manière rétrospective et aucune information n'est disponible pour les 5 autres sur le mode de recueil. Aucune conclusion quant au risque malformatif lors d'exposition *in utero* au felbamate ne peut être émise à partir de ces données.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

À ce jour, les données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* au felbamate seul sont quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE ET HÉPATIQUE

Au vu du profil de toxicité du felbamate, si après ré-évaluation un traitement s'avère nécessaire, le risque potentiel d'hématotoxicité et hépatotoxicité en cas d'exposition *in utero* est à considérer dans le choix du traitement et doit être pris en compte pour le suivi de l'enfant en cas d'exposition pendant la grossesse.

Gabapentine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'administration concomitante de gabapentine et de contraceptifs oraux contenant de la noréthindrone et/ou de l'éthinylestradiol ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de chacun de ces produits.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Chez la souris et le rat, la gabapentine n'est pas tératogène à doses 1 à 4 fois la dose humaine. Néanmoins, des retards d'ossification ont été observés à différents niveaux (crâne, vertèbres, membres). Des hydronéphroses et hydro-uretères ont été rapportés chez des rats exposés en prénatal à la gabapentine. Ces effets ont été observés à doses maternotoxiques. Un effet embryolétal a été observé chez le lapin.

Données cliniques

Les données actuellement disponibles dans la littérature concernant l'exposition à la gabapentine en monothérapie au cours de la grossesse sont limitées (WILTON et SHAKIR, 2002 ; MONTOURIS, 2003 ; MORROW *et al.*, 2006 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 ; GUTTUSO *et al.*, 2010 ; FUJII *et al.*, 2013 ; KÄLLÉN *et al.*, 2013 ; FUZIER *et al.*, 2013 ; VAJDA *et al.*, 2014 ; VEIBY *et al.*, 2014 ; TOMSON *et al.*, 2018). Les données publiées recensent moins de 300 grossesses exposées en monothérapie au 1^{er} trimestre et colligées prospectivement (~ 250 grossesses). Les 2 études incluant le nombre le plus important de grossesses exposées à la gabapentine en monothérapie (n = 145 registre prospectif ; n = 119 par croisement rétrospectif de registres) ne rapportent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales, avec des taux de malformations respectivement de 0,7 % [0,02 - 3,8] (HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012) et 1,7 % (KÄLLÉN *et al.*, 2013). De plus, l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM rapporte que le risque des 26 malformations congénitales majeures étudiées ne différait pas entre les enfants nés de grossesses exposées à la gabapentine en mono-

thérapie (N=372) et les enfants nés de grossesses non exposées. À noter qu'un taux élevé de prématurité est observé chez les enfants nés de mères traitées par gabapentine enregistrées dans la base de données EFEMERIS (n = 21 ; 43 % de prématurés dont 1 cas de triplés). Ce taux étant basé sur un nombre restreint de naissances, sans prise en compte de certains facteurs de risque (indication, indice de masse corporelle, antécédents obstétricaux, tabagisme, etc.), il est à considérer avec précaution, et ne permet pas de conclure.

Parmi les malformations rapportées dans la littérature scientifique, sans co-exposition à une substance connue pour être tératogène, les malformations rapportées sont principalement des anomalies rénales (n = 2) ; cardiaques (n = 2) ; gastro-intestinales (n = 2) et du système nerveux central (n = 2). Les proportions d'anomalie du système nerveux central et d'anomalies rénales apparaissent élevées par rapport aux autres types de malformations. Néanmoins, au vu du très faible nombre de cas, de l'absence de détail sur les facteurs de risque autre que les co-expositions médicamenteuses (tel que les antécédents maternels, la consommation d'alcool, l'exposition à d'autres substances, etc.) et des méthodologies différentes utilisées dans les études (recueil prospectif et rétrospectif des données ; durées de suivi différentes ; etc.), ces données doivent être considérées avec précaution et ne permettent pas de comparaison à la population générale ni de conclure quant au profil malformatif de la gabapentine. Cependant, des malformations rénales ayant été observées dans les études animales, il apparaît nécessaire d'attirer l'attention des professionnels de santé sur l'éventualité de ce type de malformations.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

Les données issues de la littérature scientifique relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à la gabapentine seule sont quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion. Dans l'étude conduite en 2018 par l'ANSM et la CNAM, l'exposition *in utero* à la gabapentine n'apparaît pas associée au risque de troubles neuro-développementaux. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait du nombre limité de cas parmi les enfants exposés.

Lacosamide

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

Dans une étude d'interactions, il n'a été observé aucune interaction cliniquement significative entre le lacosamide et les contraceptifs oraux, éthinyloestradiol et lévonorgestrel. Les concentrations de progestérone n'ont pas été affectées lorsque les médicaments ont été co-administrés.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes (chez le rat ou le lapin) mais ont mis en évidence une embryotoxicité à des doses maternotoxiques. Néanmoins, les niveaux de doses testés chez l'animal étant inférieurs aux doses thérapeutiques utilisées chez l'Homme, les données animales sont insuffisantes pour caractériser complètement le potentiel embryo-fœtotoxique et tératogène du lacosamide.

Fréquence globale de malformation

Les données actuellement disponibles concernant l'exposition au lacosamide au cours de la grossesse sont très limitées (ISOJARVI *et al.*, 2009 ; HOELTZENBEIN *et al.*, 2011 ; TOMSON *et al.*, 2018 ; notifications spontanées), avec :

- ◆ Environ 46 grossesses exposées en monothérapie au moins au cours du 1^{er} trimestre :
 - dont environ 36 colligées prospectivement, parmi lesquelles il n'est pas rapporté de malformation majeure (1 malformation du pavillon de l'oreille classée en malformation mineure) ;
 - dont 2 cas de malformation (parmi lesquels 1 avec un facteur de risque) rapportés parmi les 10 cas colligés rétrospectivement.
- ◆ Environ 120 grossesses exposées en polythérapie au moins au cours du 1^{er} trimestre (environ 90 colligées prospectivement et 30 rétrospectivement), avec pour une majorité d'entre elles des facteurs de risque connus et/ou des manques d'information, ne permettant pas de conclure quant au rôle du lacosamide.

Types de malformations

Parmi les malformations observées, la présence de facteurs de risque (notamment en termes de co-expositions) ou le manque d'informations (sur les malformations et/ou co-expositions) pour la majorité des cas, ne permet pas d'analyser ni d'identifier un profil malformatif particulier du lacosamide.

Relation dose-effet

Aucune étude concernant la relation entre la dose de lacosamide et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero* n'a été identifiée pour le lacosamide.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

En l'état actuel des connaissances, les données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* au lacosamide seul sont quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

Lamotrigine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

Dans une étude conduite chez 16 femmes recevant une contraception estroprogestative, une dose de maintien de 300 mg de lamotrigine n'a pas fait varier les concentrations d'éthinylestradiol. Il a été observé une diminution moyenne des concentrations de lévonorgestrel inférieure à 20%, soit dans les limites de la bioéquivalence, ainsi que des variations des taux sériques de FSH et de LH sans retentissement sur l'ovulation. Néanmoins, par prudence, on privilégiera une autre méthode contraceptive.

RISQUE MALFORMATIF

Fréquence globale de malformation

Ainsi, selon les études actuellement disponibles, la fréquence globale de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie varie entre 2,0 % et 3,65 %. Cette variabilité pouvant être liée aux différences méthodologiques entre les études, aux doses administrées, etc. Il convient de noter que la fréquence la plus élevée (3,65 %) est rapportée dans l'étude ayant le plus faible effectif ($n = 356$) [VAJDA *et al.*, 2016]. Dans les 4 registres ayant colligé le plus grand nombre de grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie (> 1000 grossesses dans chaque registre), la fréquence globale de malformation est comprise entre 2 et 3 %, ce qui est du même ordre de grandeur que la fréquence globale des malformations observée dans la population générale, à savoir 2-3 % [TOMSON *et al.*, 2018 ; CUNNINGTON *et al.*, 2011 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 ; CAMPBELL *et al.*, 2014]. Cela est confirmé par les méta-analyses conduites par WESTON *et al.*, 2016 qui rapportent que les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ont un taux de malformations moyen de 2,31 % (1,87 % - 2,78 % ; $n = 4195$), taux qui ne diffère pas statistiquement de celui des groupes contrôles non exposés (non épileptiques ou épileptiques).

De surcroît, aucune des 4 études établissant une comparaison entre les enfants nés de mères exposées à la lamotrigine en monothérapie et ceux nés de mères non épileptiques non traitées, ne fait état d'une différence statistiquement significative de risque [MEADOR *et al.*, 2008 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 ; KÄLLÉN *et al.*, 2013 et VEIBY *et al.*, 2014]. Les données issues du registre australien et du registre du Royaume-Uni conduisent à une conclusion similaire, par comparaison à un groupe de mères épileptiques non traitées [VAJDA *et al.*, 2016 et CAMPBELL *et al.*, 2014]. Enfin, parmi les registres comparant les fréquences de malformations des différents antiépileptiques, la fréquence globale de malformations après exposition *in utero* à la lamotrigine est statistiquement inférieure à celle obtenue avec le valproate, le phénobarbital, le topiramate et/ou la carbamazépine, suivant les registres [TOMSON *et al.*, 2018 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 ; CAMPBELL *et al.*, 2014].

Types de malformations

À ce jour, l'éventualité d'un risque accru de fentes orales a été évoquée dans une étude [HOLMES *et al.*, 2006 et 2008], et l'absence de confirmation dans plusieurs autres études, incluant une étude cas-témoin, ne permet pas de retenir ce risque pour la lamotrigine [HUNT *et al.*, 2009 ; KÄLLÉN *et al.*, 2013 ; VEIBY *et al.*, 2014 ; DOLK *et al.*, 2016]. En outre, des signaux potentiels ont été iden-

tifiés pour certains types de malformations, sans qu'elles aient à ce jour, été observées dans les autres études disponibles, malgré les nombreuses données disponibles : pied-bot (évoqué dans une étude [DOLK *et al.*, 2016], mais non retrouvé dans une étude indépendante de la même équipe [DOLK *et al.*, 2016] ainsi que dans l'étude de KÄLLÉN *et al.*, 2013), sténose des voies aériennes supérieures (évoquée dans une étude [DOLK *et al.*, 2016] ayant réalisé un nombre important de comparaisons statistiques, portant sur un faible nombre de cas ($n = 5$) et non identifié dans les autres études), cardiopathie (observée dans l'étude ANSM/CNAM conduite en 2017, non rapportée dans les autres études).

Relation dose-effet

Un risque accru de malformation pour les plus fortes doses est évoqué dans une étude TOMSON *et al.*, 2018 (à partir de 325 mg/j), mais n'est pas retrouvé dans 3 autres études de même ampleur [CUNNINGTON *et al.*, 2011 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 et CAMPBELL *et al.*, 2014], dont une considérant le même seuil de dose. Néanmoins, des données complémentaires sont nécessaires pour permettre une conclusion définitive.

Conclusion sur le risque malformatif

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, le suivi d'un nombre très important de femmes enceintes exposées à la lamotrigine en monothérapie au 1^{er} trimestre de grossesse (> 5000 issues de grossesses) n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque global de malformations majeures. Néanmoins, la surveillance du risque malformatif doit être poursuivie dans son ensemble, et en particulier pour les types de malformations pour lesquels un signal potentiel a été identifié dans certaines études, et qui devront faire l'objet de recherches complémentaires.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

a) Scores de QD et QI

Enfants d'âge pré-scolaire

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

- ◆ aux enfants nés de femmes non épileptiques [*et al.*, 2010], différence égale à -1,00 [-5,75 ; 3,75] [BROMLEY *et al.*, 2014] ;
- ◆ aux enfants nés de femmes épileptiques non traitées [BROMLEY *et al.*, 2010], avec une différence égale à -5,00 [-10,70 ; 0,70] [BROMLEY *et al.*, 2014] ;
- ◆ aux enfants exposés *in utero* à la carbamazépine seule [MEADOR *et al.*, 2009], différence égale à -3,00 [-9,29 ; 3,29] [BROMLEY *et al.*, 2014] ;
- ◆ aux enfants exposés *in utero* à la phénytoïne seule [MEADOR *et al.*, 2009], différence égale à -7,00 [-14,48 ; 0,48] [BROMLEY *et al.*, 2014].

Par ailleurs, MEADOR *et al.*, 2009 observent des QD statistiquement supérieurs chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine seule par rapport aux enfants exposés *in utero* au valproate seul (VPA versus LTG : -12,00 [-20,31 ; - 3,69]) [BROMLEY *et al.*, 2014].

Enfants d'âge scolaire

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

- ◆ les enfants nés de mères non épileptiques (BAKER *et al.*, 2015) ;
- ◆ les enfants nés de mères épileptiques non traitées (BAKER *et al.*, 2015) ;
- ◆ les enfants nés de mères non épileptiques non exposées (RIHTMAN *et al.*, 2013) ;
- ◆ les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ou à la phénytoïne (MEADOR *et al.*, 2013 et BAKER *et al.*, 2015).

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

Conclusion sur les scores de QD et QI

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

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

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

Enfants d'âge pré-scolaire

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

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

Enfants d'âge scolaire

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

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

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

Conclusion sur les retards de développement et troubles des apprentissages

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, le suivi d'un nombre limité d'enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie (~100) n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de retard de développement. En effet, les études les plus robustes en termes de nombre de grossesses exposées, de prises en compte de paramètres pertinents et de diagnostic clinique n'ont pas mis en évidence de retard de développement des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine, évalués jusqu'à l'âge de 6 ans, ni de besoin accru de soutien scolaire (CUMMINGS *et al.*, 2011 ; MEADOR *et al.*, 2013 ; BROMLEY *et al.*, 2010 ; NADEBAUM *et al.*, 2011a,b ; BAKER *et al.*, 2015). Néanmoins, les données sont trop limitées pour permettre une conclusion définitive et des études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires.

c) Le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à un risque significatif de trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez les enfants nés de mères exposées à la lamotrigine. En effet, les données sont limitées en termes d'effectifs (une centaine de grossesses) et de méthodologie (questionnaires composites ; fréquence d'enfants à risque de présenter un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité comparée à la fréquence d'enfants présentant un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; effectifs faibles ; sans diagnostic clinique (utilisation d'échelles comportementales) ; concernent des enfants d'âge précoce (1,5 ; 3 et 6 ans) par rapport à l'âge de manifestation des symptômes et n'étudient pas forcément l'ensemble des sous types) (VEIBY *et al.*, 2013 ; COHEN *et al.*, 2011 et 2013 et RIHTMAN *et al.*, 2013). Ainsi, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de conclure de manière définitive quant à ce risque.

d) Troubles du spectre autistique

L'étude la plus robuste méthodologiquement, en termes de nombre d'enfants, de prise en compte des paramètres de confusion pertinents et de diagnostic clinique, bien que rétrospective, ne rapporte pas de différence statistiquement significative de risque de TED et d'autisme infantile chez les 647 enfants nés de mères traitées par lamotrigine par rapport à la population générale, avec des risques instantanés respectivement égaux à 1,7 [0,8 - 3,5] et 1,7 [0,5 - 5,2] (CHRISTENSEN *et al.*, 2013). Deux études de moindre ampleur et moindre qualité méthodologique, mettent en évidence une augmentation du risque. Dans la cohorte prospective Norvégienne MoBA (Mother & Child Cohort Study) conduite sur la période d'étude 1999 - 2008, il n'a pas été mis en évidence d'anomalies, des scores à la batterie de questionnaires, en faveur d'altérations du développement à l'âge de 18 mois, chez les 65 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine, par rapport au groupe contrôle d'enfant nés de mères non épileptiques (VEIBY *et al.*, 2013). *A contrario*, à l'âge de 36 mois, cette étude rapporte une augmentation statistiquement significative de traits autistiques ("autistic traits") parmi les 44 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (4/44 ; 9,3 %) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques non traitées (n = 43571 ; 1,5 %) soit un OR = 5,0 [1,7 - 14,4]. Il est à noter que dans cette étude, il n'a pas été réalisé d'évaluation diagnostique d'autisme, mais une estimation de traits autistiques (symptômes évocateurs de traits autistiques) issue des réponses à des questionnaires complétés par les mères ; ces questionnaires n'ont pas été validés et sont construits dans le cadre de cette étude (en mélangeant 2 entretiens structurés validés comme outils de dépistage de symptômes évocateurs de symptômes autistiques habituellement passés par un évaluateur clinicien qui là ont été transformés en un questionnaire envoyé par courrier). Ainsi, cette étude est à considérer avec précaution compte tenu des biais méthodologiques (âges des enfants, absence de diagnostic clinique, questionnaire non validé, construit pour l'étude à partir d'items extraits de plusieurs échelles de développement et d'outils de dépistage en population générale,

avec des effectifs très faibles). Dans l'étude du "Liverpool and Manchester neurodevelopment group", l'évaluation en aveugle quant à l'exposition aux antiépileptiques montre une augmentation non statistiquement significative du risque de troubles neuro-développementaux à type de TSA, trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ou dyspraxie (considérés ensemble en tant que troubles du développement) chez des enfants âgés de 6 ans exposés à la lamotrigine. En effet, ces troubles ont été observés chez 2 des 30 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine seule [6,7 %] *versus* 1,9 % [4/214] chez les enfants nés de mères non épileptiques non traitées, soit un ORa = 4,06 [0,55 - 22,2], après ajustement sur les crises au cours de la grossesse, le QI maternel, l'âge maternel, le statut socio-économique, tabagisme, consommation d'alcool, sexe et âge gestationnel à la naissance (BROMLEY *et al.*, 2013). Les données issues du registre grossesse Australien, ne rapportent aucun cas d'enfant présentant un score supérieur ou égal à 30 à l'échelle CARS ("Childhood autism rating score") parmi un effectif très faible de 9 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie (WOOD *et al.*, 2015). Une étude non publiée (citée par BROMLEY *et al.*, 2014) ne rapporte pas de cas de TSA parmi 35 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine. Ainsi, en l'état actuel des connaissances, les données sont trop limitées pour permettre une conclusion définitive et des études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer les résultats obtenus.

En outre, dans l'étude conduite en 2018 par l'ANSM et la CNAM, le risque de diagnostic de troubles mentaux et du comportement parmi les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (principale alternative à l'acide valproïque) est de l'ordre de 3 fois moins élevé comparé aux enfants exposés à l'acide valproïque. Comparé aux enfants non exposés, l'exposition à la lamotrigine apparaît cependant associée à un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement augmenté de 1,6 fois, avec en particulier une augmentation du risque de "retard mental" et de "troubles du développement psychologique". Fait important, ces associations ne persistent pas lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, suggérant que l'augmentation du risque de troubles neuro-développementaux pourrait être expliquée non pas par l'exposition à la lamotrigine mais plutôt par un effet de la maladie psychiatrique maternelle et/ou des caractéristiques qui lui sont associées.

e) Domaines spécifiques

En ce qui concerne les fonctions motrices, mnésiques, exécutives, adaptatives, les aptitudes sociales, le langage, les données sont limitées et les études parfois peu robustes, sur des effectifs faibles, mais ne permettent pas de conclure, en l'état actuel des connaissances, à un risque significatif d'altération de ces domaines chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (Mc VEARRY *et al.*, 2009 ; BROMLEY *et al.*, 2010 ; COHEN *et al.*, 2011 et 2013 ; MEADOR *et al.*, 2013 ; RIHTMAN *et al.*, 2013 ; VEIBY *et al.*, 2013 et DESHMUKH *et al.*, 2016). En conclusion, les données disponibles actuellement sont trop limitées pour permettre une conclusion définitive et des études épidémiologiques supplémentaires seraient nécessaires.

Lévétiracétam

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

Le lévétiracétam à la dose de 1 000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) ; les paramètres endocriniens (hormone lutéinisante et progestérone) n'ont pas été modifiés.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Chez le rat, une légère diminution du poids corporel fœtal associé à une augmentation des variations/anomalies mineures du squelette a été observée. Chez le lapin, une diminution du poids corporel et une augmentation des anomalies cardiovasculaires / squelettiques ont été observées à la plus forte dose testée (dose maternotoxique).

Données cliniques

À ce jour, les données issues de la littérature scientifique concernant le risque malformatif après exposition *in utero* au lévétiracétam ne mettent pas en évidence d'augmentation substantielle du risque global de malformations. Au total, environ 1 500 patientes ont été suivies (données de la littérature, avec pour principales TOMSON *et al.*, 2018 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 ; VAJDA *et al.*, 2012 ; MAWHINNEY *et al.*, 2013). D'après les principales études, de méthodologie correcte, le taux de malformation varie entre 0,7 et 2,8 %. Cela est confirmé par les méta-analyses conduites par WESTON *et al.*, 2016 qui rapportent que les enfants exposés *in utero* au lévétiracétam ont un taux de malformations moyen de 1,77 % (0,98 % - 2,79 %) (n = 817), taux qui ne diffère pas statistiquement de celui des groupes témoins non exposés (non épileptiques ou épileptiques). À noter que les données issues du registre UCB rapportent une fréquence de malformations de 9,4%. À partir de ces données, il est rapporté une augmentation statistiquement significative du risque de malformations majeures (RR = 2,8 ; 95% CI : 1,8-4,3) et d'anomalie du septum ventriculaire (RR = 3,0 ; 95% CI : 1,3-7,2) chez les femmes exposées au lévétiracétam en monothérapie et au cours du premier trimestre (n = 247), par rapport à la population du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). Néanmoins, les résultats de ce registre sont à considérer avec précautions car de nombreux biais sont présents. Par exemple, les données du MACDP sont plus anciennes que celles d'UCB, les femmes exposées aux antiépileptiques et leur enfant sont mieux suivis que la population générale (malformations mieux détectées), par ailleurs des facteurs de risque de malformations cardiaques n'ont pas été pris en compte (comme l'alcool, la prise d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine...). Enfin, le registre Nord-Américain a revu les données de ce registre UCB pour trouver une explication au taux élevé

de malformations identifié dans le registre UCB par rapport aux autres registres. D'après les auteurs du registre Nord-Américain, il y a essentiellement une différence sur la définition des malformations : 19 cas de malformation sur 46 n'auraient pas été inclus dans le registre Nord-Américain. Il s'agit de cas de malformations héréditaires, de malformations mineures, de cas non considérés comme malformation (ex : nystagmus, torticolis) et d'absence d'exposition au moment de l'organogénèse (ou de formation de l'organe cible). Par ailleurs, plusieurs cas sont douteux (manque d'informations). Sur les 6 cas d'anomalie du septum ventriculaire, 3 seraient exclus.

De plus, l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM rapporte que le risque des 26 malformations congénitales majeures étudiées ne différerait pas entre les enfants nés de grossesses au lévétiracétam en monothérapie (N=594) et les enfants nés de grossesses non exposées.

Conclusion sur le risque malformatif

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, les données issues des principales études, de méthodologie correcte, ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle de risque global de malformations par rapport à la fréquence observée en population générale (qui est de 2-3 %), et cela sur la base d'un nombre important de grossesses exposées en monothérapie au 1^{er} trimestre de grossesse (> 1000). Néanmoins, la surveillance du risque malformatif doit être poursuivie dans son ensemble, et pour les différents types de malformations.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

Les 4 articles publiés ne suggèrent pas que l'exposition *in utero* au lévétiracétam augmente de façon importante le risque de troubles neuro-développementaux des enfants (SHALLCROSS *et al.*, 2011 ; SHALLCROSS *et al.*, 2014 ; ARKILO *et al.*, 2015 ; BROMLEY *et al.*, 2016). Néanmoins, les données restent insuffisantes pour conclure. En effet, les effectifs dans ces études sont très faibles pour un risque étudié de faible fréquence. L'étude conduite en 2018 par l'ANSM et la CNAM rapporte une augmentation du risque de recours à un orthoptiste (HR = 1,3 [1-1,7]) et à un psychiatre (HR = 2 [1-4,1]) parmi les enfants exposés au lévétiracétam nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, mais ces associations sont à la limite de la significativité et aucune association avec un risque augmenté de diagnostic de troubles mentaux et du comportement n'a été retrouvée.

Oxcarbazépine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Une autre méthode de contraception efficace doit être conseillée/prescrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Les études chez l'animal ont montré des augmentations de l'incidence de la mortalité embryonnaire et un léger retard du développement anténatal et/ou postnatal aux doses toxiques pour la mère. Une augmentation des malformations fœtales chez le rat a été observée dans l'une des huit études d'embryotoxicité qui ont été réalisées avec l'oxcarbazépine ou son métabolite pharmacologiquement actif (DMH) à une dose qui était également toxique pour la mère. Les malformations observées chez le rat sont des malformations craniofaciales, cardiovasculaires et squelettiques.

Données cliniques - Fréquence globale de malformation

En considérant les 4 études les plus importantes en termes de nombre de grossesses exposées, à savoir TOMSON *et al.*, 2018 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 (études prospectives) et ARTAMA *et al.*, 2005, VEIBY *et al.*, 2014 (études rétrospectives), la fréquence globale de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine en monothérapie varie entre 1 % et 3,0 %. Des fréquences supérieures ont été rapportées dans des petites séries de cas prospectifs. Ces variabilités peuvent être liées aux différences méthodologiques entre les études, aux faibles effectifs, aux doses administrées, etc. À noter que la fréquence globale des malformations dans la population générale est de 2-3 %. D'après les méta-analyses conduites par WESTON *et al.*, 2016, les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine ont un taux de malformations moyen de 2,39% (0,85% - 4,68%) (n = 238 ; 4 études).

En outre, aucune différence statistiquement significative de malformation après exposition *in utero* à l'oxcarbazépine n'est rapportée dans les études de plus grande ampleur, par comparaison à un groupe témoin composé de femmes non épileptiques non traitées (RR = 2,0 [0,5 - 7,4] et RR = 0,64 [0,10 - 4,61], suivant les études HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 et VEIBY *et al.*, 2014) et de femmes épileptiques traitées par lamotrigine (RR = 1,1 [0,4 - 3,2] et 1,0 [0,5 - 2,0], suivant les études HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 et TOMSON *et al.*, 2018). Une augmentation non statistiquement

significative du risque malformatif de l'oxcarbazépine par rapport à la population générale est évoquée dans une étude basée sur un faible nombre de grossesses exposées (n = 40 ; ORa = 2,27 [0,62 - 5,82]) (KÄLLÉN *et al.*, 2013). Un risque accru de malformations chez les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine par rapport à un groupe témoin épileptique non traité n'a été évoqué que dans une seule étude, n'incluant que 9 femmes exposées (KAAJA *et al.*, 2003), et n'a pas été confirmé dans 2 autres études (OR = 0,36 [0,01 - 2,23] et RR = 1,8 [0,22 - 14,5], suivant les études ARTAMA *et al.*, 2005 et VAJDA *et al.*, 2014). Il convient de noter que les effectifs de ces études ne leur confèrent qu'une puissance statistique limitée pour détecter une augmentation de risque (intervalles de confiance larges). Enfin, d'après les méta-analyses conduites par WESTON *et al.*, 2016, l'exposition prénatale à l'oxcarbazépine n'est pas associée à une augmentation de risque statistiquement significative (RR = 1,94 [0,53 - 7,15] par rapport aux femmes non épileptiques ; RR = 2,75 [0,53 - 14,43] par rapport aux femmes épileptiques non traitées), mais les données disponibles sont substantiellement moindres par rapport aux substances plus anciennes.

Données cliniques - Types de malformations

La recherche bibliographique effectuée n'a pas retrouvé d'étude investiguant spécifiquement le lien entre un type particulier de malformation et l'exposition *in utero* à l'oxcarbazépine en monothérapie. Parmi l'ensemble des études disponibles décrivant les malformations observées après exposition *in utero* à l'oxcarbazépine seule, 26 cas de malformations ont été décrits. En estimant la proportion de chaque sous-groupe de malformation par rapport au nombre total de malformations, les proportions de dysplasies de la hanche (4/26 ; 15 %) et de fentes orales (3/26 ; 12 %) apparaissent supérieures aux proportions attendues d'après EUROCAT. Néanmoins, au vu du faible nombre de cas, de l'absence de détail sur les facteurs de risque autre que les co-expositions antiépileptiques (tel que les antécédents maternels, la consommation d'alcool, l'exposition à d'autres médicaments ou substances, etc.), des méthodologies différentes entre les études (définitions des malformations, recueil prospectif et rétrospectif, durée de suivi des enfants, etc.), ces données doivent être considérées avec précaution et ne permettent pas, à ce stade, de conclure quant au profil malformatif de l'oxcarbazépine. De plus, l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM rapporte que le risque des 26 malformations congénitales majeures étudiées ne différait pas entre les enfants nés de grossesses exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie (N=140) et les enfants nés de grossesses non exposées.

Données cliniques - Relation dose-effet

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

Conclusion sur le risque malformatif

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, des données de suivi de grossesses exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie en nombre modéré (300 - 1000 grossesses) ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle de risque global de malformations. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer cela. Ainsi, la surveillance du risque malformatif doit être poursuivie dans son ensemble, et pour les différents types de malformations.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

Dans l'étude conduite par l'ANSM et la CNAM en 2018, l'exposition à l'oxcarbazépine apparaît associée à un risque de recours à un orthoptiste augmenté de presque 2 fois (31 cas sur 143 enfants exposés ; HR = 1,7 [1,2-2,4]), mais cette association est isolée et ne persiste pas lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

a) Scores de QD et QI

En l'état actuel des connaissances, pas de données concluantes sur le sujet du risque neuro-développemental.

b) Troubles du spectre autistique

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

Pérampanel

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale (en particulier des progestatifs). Une autre méthode de contraception efficace doit être conseillée/ prescrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

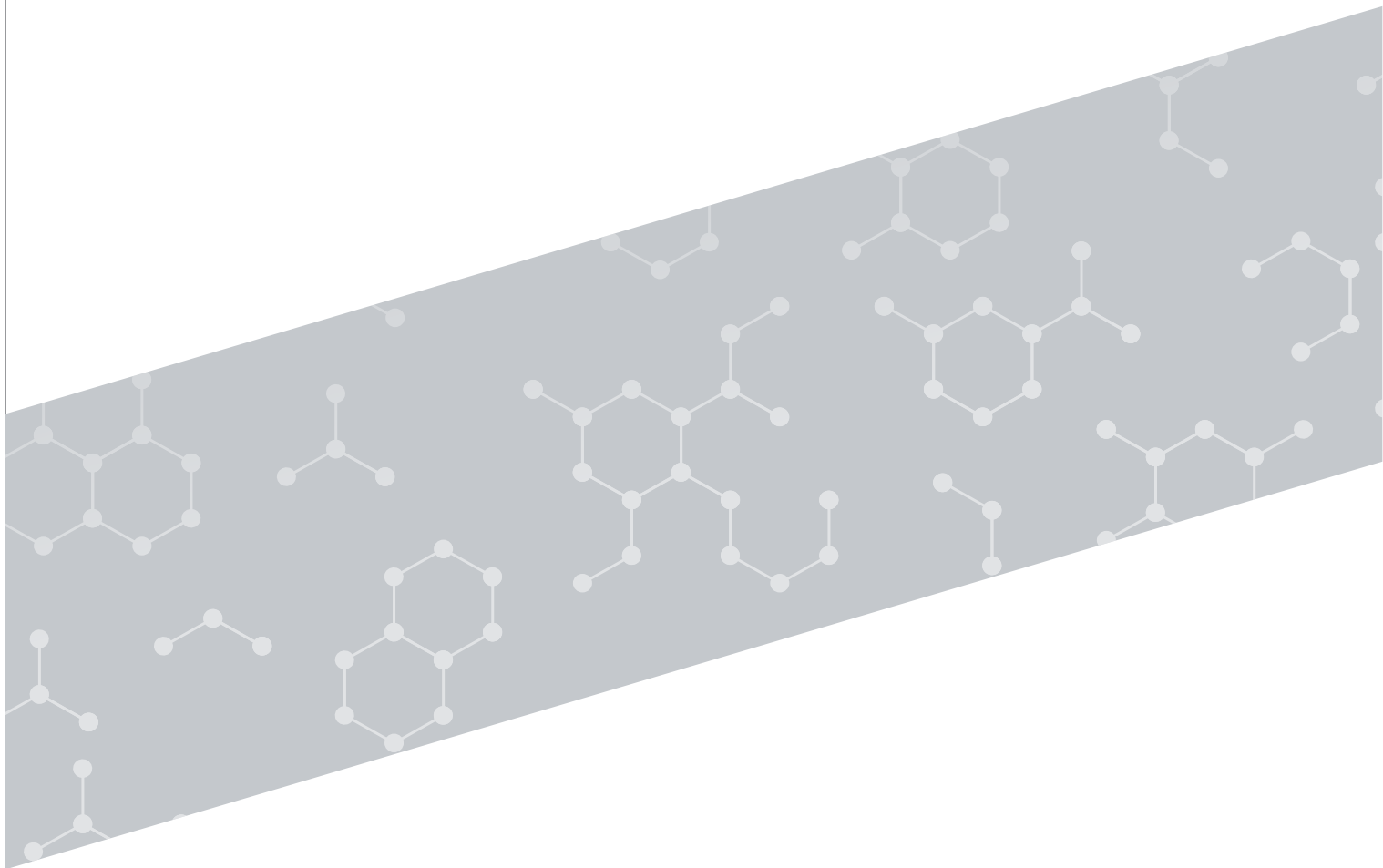
Les données animales sont plutôt rassurantes dans le sens d'une absence de toxicité malformative mais une toxicité pré- et post-natale, mal définie, semble exister.

Données cliniques

Il existe très peu de données sur l'utilisation de pérampanel pendant la grossesse. Les quelques observations en clinique en monothérapie sont quasiment inexistantes et ne permettant pas de conclure et celles en polythérapie inconsistantes.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

À ce jour, les données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* au pérampanel seul sont inexistantes ou quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.



Phénobarbital / primidone

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Une autre méthode de contraception efficace doit être conseillée/prescrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Chez l'animal, l'expérimentation effectuée sur une seule espèce (souris) met en évidence un effet tératogène de type fente palatine.

Données cliniques - Fréquence globale de malformation

Les données disponibles concernant le risque malformatif du phénobarbital portent sur des effectifs relativement faibles au regard de l'ancienneté de la molécule et par rapport à d'autres antiépileptiques. Les données sont encore plus limitées pour la primidone. Ainsi, l'exploitation qui est faite des données du phénobarbital sera étendue à la primidone.

Les 2 études prospectives de plus grande ampleur en termes de nombre de grossesses exposées à savoir, TOMSON *et al.*, 2018 (n = 294) et HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 (n = 199) rapportent une augmentation statistiquement significative de malformation après exposition *in utero* au phénobarbital, par comparaison au groupe contrôle non épileptique (RR = 5,1 [1,8 - 14,9]) ou traité par lamotrigine (RR = 2,9 [1,4 - 5,8]) (HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012) ou 2,3 [1,4 - 3,8] (TOMSON *et al.*, 2018)]. À noter que dans l'étude d'HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012, le risque n'est plus statistiquement significatif en restreignant aux cas purement prospectifs (RR = 2,5 [0,9 - 6,8]), mais l'estimation de risque étant du même ordre de grandeur, il ne peut être exclu que la perte de significativité est liée à une perte de puissance statistique. De la même manière, ce sur-risque n'est pas retrouvé ou n'atteint pas la significativité statistique dans toutes les autres études de cohorte ou de registres ou l'étude cas-témoin. Néanmoins, il convient de noter que les effectifs de ces études sont inférieurs à ceux des études d'HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 et TOMSON *et al.*, 2018. En effet, en conduisant des méta-analyses WESTON *et al.*, 2016 rapportent que les enfants exposés *in utero* au phénobarbital ont un taux poolé moyen de malformations de 7,10 % [5,36 % - 9,08 %] (n = 709), statistiquement supérieur à celui des groupes contrôles non épileptiques (RR = 2,84 [1,57 - 5,13] ; n = 345 versus 1591) ainsi que celui des enfants exposés *in utero* au lévétiracétam, à la gabapentine ou à la lamotrigine, mais n'atteignant pas la significativité statistique par rapport au groupe épileptiques non traités (RR = 1,95 [0,97 - 3,93]).

Conclusion sur la fréquence globale de malformation

Ainsi, les données actuellement disponibles vont dans le sens d'une augmentation de la fréquence globale de malformations liée à une exposition *in utero* au phénobarbital, de l'ordre de 3 fois supérieure à la fréquence observée en population générale. Si après ré-évaluation un traitement s'avère nécessaire, ce risque est à considérer dans le choix du traitement et doit être pris en compte en cas d'exposition au cours de la grossesse.

Données cliniques - Types de malformations

En l'état actuel des connaissances, l'exposition *in utero* au phénobarbital entraîne un risque accru de malformations cardiaques, de fentes labiales et/ou palatines et d'hypospadias. D'autres types de malformations, notamment craniofaciales (microcéphalies, dysmorphie faciale, ...) et des doigts (hypoplasie des phalanges et des ongles, ...) ont également été rapportés (BATTINO *et al.*, 1992 ; JONES *et al.*, 1992 ; ARPINO *et al.*, 2000 ; HOLMES *et al.*, 2001 ; TOMSON *et al.*, 2018 ; TOMSON et BATTINO, 2012 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 ; TOMSON *et al.*, 2016 ; CNAM/ANSM 2017).

Données cliniques - Relation dose-effet

À ce jour, une relation dose-effet a été montrée pour le phénobarbital dans une étude (TOMSON *et al.*, 2018), en particulier au-delà de 130 mg/j, mais n'est pas retrouvée dans une autre étude d'ampleur équivalente (HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012). Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer cette dose dépendance.

TROUBLES NEURO-DÉVELOPPEMENTAUX

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

Enfants d'âge préscolaire

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

mique). Dans les essais cliniques avec administration de phéno-barbital en fin de grossesse, il n'est pas rapporté de diminution statistiquement significative dans l'étude chez des enfants de 18-22 mois (n = 226) [SHANKARAN *et al.*, 2002], mais une diminution du QDmental est rapportée dans des études de plus faibles effectifs et conduites chez des enfants de 2 ans (n = 59) [THORP *et al.*, 1999] et de 3 ans (n = 41) [SHANKARAN *et al.*, 1996].

Enfants d'âge scolaire

S'agissant des quotients intellectuels, THOMAS *et al.*, 2007 et TITZE *et al.*, 2008, rapportent une diminution de QI chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques. Néanmoins, chaque étude n'inclut que 14 enfants, et ne tient pas compte des paramètres maternels pertinents pour la première ou ne fait pas la distinction entre les expositions au phénobarbital seul ou en association pour la seconde. À noter qu'une diminution de QI est également rapportée pour les 15 enfants exposés à la primidone seule ou en association [TITZE *et al.*, 2008]. Ce risque n'est pas retrouvé dans l'étude de SHAPIRO *et al.*, 1976 (ajustant sur le statut socio-économique, mais pas sur les autres paramètres maternels pertinents) en évaluant le rôle de l'exposition au phénobarbital chez des enfants de mères non épileptiques ; ni pour la primidone dans l'étude de KOCH *et al.*, 1999, mais cette étude ne porte que sur 9 enfants. Par comparaison aux enfants exposés aux autres monothérapies, l'étude basée sur le registre Indien trouve un sur-risque à la limite de la significativité statistique à l'âge de 6 ans (n = 14) et statistique à l'âge de 10-12 ans (n = 22) [THOMAS *et al.*, 2007 et GOPINATH *et al.*, 2015]. Ce sur-risque par rapport aux autres traitements, n'est pas retrouvé dans l'étude d'HOLMES *et al.*, 2005 (n = 17), mais le groupe contrôle de cette étude inclut des expositions au phénobarbital, ce qui ne permet pas d'interprétation de ces résultats. Des troubles des apprentissages (orthographe et arithmétique) ont été rapportés dans une étude de très faible ampleur (n = 7-12) et ne tenant pas compte des paramètres maternels [VAN DER POL

et al., 1991]. L'étude la plus robuste méthodologiquement, bien que rétrospective, porte sur un effectif limité, mais rapporte une diminution statistiquement significative du QI global (d'environ 7 points) chez 33 hommes (moyenne d'âge 23 ans) exposés *in utero* au phénobarbital par rapport au groupe contrôle non traité (n = 52) apparié sur le statut socioéconomique, les âges maternel et paternel, famille monoparentale, grossesse non planifiée, 1^{er} enfant, niveau d'éducation du chef de famille, un score de risque de prédisposition, la durée de la grossesse, le poids et la taille à la naissance, le tabagisme au dernier trimestre et la prise de poids maternelle [REINISCH *et al.*, 1995]. À noter que les données sur les troubles du comportement portent sur des effectifs trop faibles pour permettre une conclusion [VAN DER POL *et al.*, 1991 et DEAN *et al.*, 2002].

En outre, dans l'étude conduite en 2018 par l'ANSM et la CNAM, le risque de "troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence" était plus élevé parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée exposés au phénobarbital comparé aux enfants non exposés. Cependant, ce résultat doit être interprété avec une grande prudence car il ne repose que sur 1 seul cas parmi les enfants exposés.

Conclusion sur le risque neuro-développemental

Les données disponibles sont divergentes, portent sur de faibles effectifs et comportent des biais méthodologiques importants, rendant difficile l'interprétation des résultats et ne permettant pas de conclure de manière définitive. L'étude la plus robuste méthodologiquement rapportant une diminution du QI à l'âge adulte chez 33 enfants exposés *in utero* au phénobarbital, le risque ne peut être exclu. Ainsi, si après ré-évaluation un traitement s'avère nécessaire, ce risque est donc à considérer dans le choix du traitement et doit être pris en compte pour le suivi de l'enfant en cas d'exposition pendant la grossesse. Néanmoins des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ce risque.

Références bibliographiques en annexes

Phénytoïne / fosphénytoïne

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Une autre méthode de contraception efficace doit être conseillée/prescrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

La phénytoïne est tératogène chez le rat et la souris : les malformations les plus fréquentes sont cranio-faciales, avec en particulier fente palatine et retard de croissance pré et postnatal. Un profil toxicologique équivalent a été montré pour la fosphénytoïne (pro-drogue de la phénytoïne).

Données cliniques - Fréquence globale de malformation

Les données disponibles concernant le risque malformatif de la phénytoïne portent sur des effectifs relativement faibles au regard de l'ancienneté de la molécule et par rapport à d'autres antiépileptiques.

Les études de plus grande ampleur en termes de nombre de grossesses exposées à savoir les 4 études prospectives, KANEKO *et al.*, 1999 (n = 132), KAAJA *et al.*, 2003 (n = 124), TOMSON *et al.*, 2018 (n = 125) et HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 (n = 416) et l'étude réalisée par croisement de registres suédois (KÄLLÉN *et al.*, 2013 ; n = 140) rapportent des taux de malformation majeure après exposition *in utero* à la phénytoïne entre 2,4 % et 9,1 %. Cette variabilité pouvant être liée aux différences méthodologiques entre les études, aux doses administrées, etc. D'après les méta-analyses conduites par WESTON *et al.*, 2016, les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont un taux de malformations moyen de 6,26 % (4,37 % - 8,47 % ; n = 1279 ; 25 études). La fréquence globale des malformations dans la population générale étant de 2-3 %, l'exposition *in utero* à la phénytoïne entraîne, suivant les études, une fréquence globale des malformations soit similaire à la population générale, soit 2 à 3 fois supérieure à celle-ci.

Dans ces mêmes études, une augmentation non statistiquement significative de malformation après exposition *in utero* à la phénytoïne est rapportée par comparaison à des groupes contrôles de femmes épileptiques non traitées (OR = 3,2 [p > 0,05] dans KANEKO *et al.*, 1999 ; ORa = 1,7 [0,6 - 4,6] en considérant les mono- et polythérapies dans KAAJA *et al.*, 2003). De la même manière, par comparaison à des groupes contrôles constitués de femmes non épileptiques non traitées ou la population générale, HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 et KÄLLÉN *et al.*, 2013 rapportent une augmentation non statistiquement significative de malformation après exposition *in utero* à la phénytoïne (RR = 2,6 [0,9 - 7,4] et ORa = 1,84 [0,95 - 3,21]). Une augmentation non statistiquement significative de la fréquence globale de malformations chez les enfants nés de mères traitées par phénytoïne est également observée par rapport aux enfants nés de mères traitées par lamotrigine (RR = 1,5 [0,7 - 2,9]) (HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012) ; tandis qu'elle est statistiquement significative dans l'étude de TOMSON *et al.*,

2018 (OR = 2,3 [1,1 - 4,8], non calculé par les auteurs). Ainsi, ces études vont toutes dans le sens d'une augmentation de la fréquence globale de malformation, certes non statistiquement significative pour certaines mais qui est probablement liée un manque de puissance, ce que semble montrer la méta-analyse de WESTON *et al.*, 2016, qui confirme un risque malformatif de phénytoïne en monothérapie. En effet, en conduisant des méta-analyses WESTON *et al.*, 2016 rapportent que les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont un taux de malformations moyen de 6,26 % [95% CI : 4,37 % - 8,47 %] (n = 1279), statistiquement supérieur à celui des enfants non exposés nés de mères sans épilepsie (RR = 2,38 [1,12 - 5,03]), des enfants nés de femmes épileptiques non traitées (RR = 2,40 [1,42 - 4,08]), des enfants nés de femmes épileptiques traitées par lamotrigine (RR = 1,89 [1,19 - 2,94]) ou lévétiracétam (RR = 2,04 [1,09 - 3,85]). *A contrario*, par rapport aux enfants nés de mères traitées par valproate le risque apparaît deux fois moins important (RR = 2,00 [1,48 - 2,71]).

Ainsi, les données actuellement disponibles vont dans le sens d'une augmentation de la fréquence globale de malformations liée à une exposition *in utero* à la phénytoïne, de l'ordre de 2 à 3 fois supérieure à la fréquence observée en population générale. Si après ré-évaluation un traitement s'avère nécessaire, ce risque est à considérer dans le choix du traitement et doit être pris en compte en cas d'exposition au cours de la grossesse.

Données cliniques - Types de malformations

En l'état actuel des connaissances, l'exposition *in utero* à la phénytoïne entraîne un risque accru de malformations cardiaques, de fentes labiales et/ou palatines et d'hypospadias. D'autres types de malformations, notamment craniofaciales (hypertélorisme, dysmorphie faciale...), microcéphalie et des doigts (hypoplasie, absence de phalange distale...) ont également été rapportés (KELLY *et al.*, 1984 ; GAILY 1990 ; D'SOUZA *et al.*, 1990 ; GLADSTONE *et al.*, 1992 ; NULMAN *et al.*, 1997 ; GAILY *et al.*, 1988 ; HOLMES *et al.*, 2001 ; DEAN *et al.*, 2002 ; MORROW *et al.*, 2006 ; PUHÓ *et al.*, 2007 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012).

Données cliniques - Relation dose-effet

À ce jour, une relation dose-effet a été évoquée dans une étude, mais n'est pas retrouvée dans les autres études s'étant intéressées à la relation entre la dose de phénytoïne et le risque malformatif. Néanmoins, au vu des faibles effectifs dans ces études, des études complémentaires sont nécessaires pour conclure quant à la dose dépendance.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

De manière générale, il apparaît que les études disponibles concernant les troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne portent sur de faibles effectifs.

Enfants d'âge préscolaire

S'agissant des quotients de développement, parmi les études disponibles, 3 ne mettent pas en évidence de différence significative de QD chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n respectivement égal à 40 ; 21 ; et 29) par rapport aux enfants

nés de mères traitées par phénobarbital ou non traitées [SHAPIRO *et al.*, 1976] ou par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques non traitées ou traitées par carbamazépine [WIDE *et al.*, 2000] ou par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées [THOMAS *et al.*, 2008]. Les résultats de ces études sont à considérer avec précaution étant donné leurs limites, notamment le nombre limité de grossesses exposées et l'absence de prise en compte des paramètres maternels (en particulier pour les études de WIDE *et al.*, 2000 et THOMAS *et al.*, 2008 ; l'étude de SHAPIRO *et al.*, 1976 ajustant sur le statut socio-économique). Parmi les données disponibles, 2 études tiennent compte de paramètres maternels pertinents (tels que le statut socio-économique, le QI, l'âge maternel, la parité et la gravidité, etc.) [SCOLNICK *et al.*, 1994 et MEADOR *et al.*, 2009]. SCOLNICK *et al.*, 1994 rapportent un QD/QI global inférieur, des scores inférieurs aux tests verbaux ainsi qu'une fréquence accrue de retard (QD/QI < 84) chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 34) par rapport à un groupe d'enfants nés de mères non épileptiques. MEADOR *et al.*, 2009 n'observent pas de différence de QD global chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 48) par rapport à ceux exposés à la lamotrigine ou la carbamazépine ; tandis que le QD est significativement plus élevé chez ces enfants que chez ceux exposés *in utero* au valproate (99 *versus* 92 ; p = 0,04). À noter que l'étude de BROMLEY *et al.*, 2010, ajustant sur les facteurs de risque pertinents, rapporte une diminution statistiquement significative de QD (p = 0,033), et un excès de risque de retard chez les enfants d'âge pré-scolaire (QD < 84 ; p = 0,007) dans le groupe "autre monothérapie" (n = 13 dont 7 enfants exposés *in utero* à la phénytoïne) par rapport au groupe contrôle non épileptique, mais sans précision individuelle sur les antiépileptiques concernés. En comparant entre les antiépileptiques, la méta-analyse de BROMLEY *et al.*, 2014 rapporte que chez les jeunes enfants, il n'y avait pas de différence significative entre le QD des enfants exposés à la carbamazépine (n = 172) et celui des enfants exposés à la phénytoïne (n = 87) [DM 3,02, IC à 95 % de -2,41 à 8,46, p = 0,28]. Le QD des enfants exposés à la phénytoïne (n = 80) était plus élevé que chez ceux exposés au valproate (n = 108) [DM 7,04, IC à 95 % de 0,44 à 13,65, p = 0,04].

Enfants d'âge scolaire

Lors du suivi longitudinal, WIDE *et al.*, 2002 ne rapportent pas de différence significative du score global de QI, mais observent une diminution significative du score locomoteur chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 15 ; 98 *versus* 106). Chez des enfants âgés de 4 ans, SHAPIRO *et al.*, 1976 (ajustant sur le statut socio-économique, mais pas sur les autres paramètres maternels pertinents) n'observent pas de différence du QI global des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 35) par rapport aux enfants nés de mères traitées par phénobarbital ou non traitées. L'étude rétrospective conduite par ADAB *et al.*, 2004 ne rapporte pas de différence statistiquement significative de QI chez des enfants entre 6 et 16 ans nés de mères traitées par phénytoïne (n = 21) par rapport aux enfants non exposés (n = 80). De la même manière, l'étude basée sur le registre indien ne rapporte de différence statistiquement significative de QI chez les enfants exposés *in utero* au à la phénytoïne par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (respectivement à l'âge de 6 ans et de 10-12 ans ; THOMAS *et al.*, 2007 et GOPINATH *et al.*, 2015). Néanmoins, cette étude n'inclut que 5 enfants de 6 ans et 11 de 10-12 ans et ne tient pas compte des paramètres maternels pertinents. *A contrario*, TITZE *et al.*, 2008 rapportent une diminution de

QI chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 24) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques. Néanmoins, cette étude ne fait pas la distinction entre les expositions à la phénytoïne seule ou en association pour la seconde. L'étude la plus robuste méthodologiquement, tenant compte des facteurs confondants pertinents (âge maternel, QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance, la supplémentation préconceptionnelle en acide folique) rapporte que l'exposition prénatale à la phénytoïne (n = 43 et n = 40 respectivement à 4,5 ans et 6 ans) n'entraîne pas de différence statistiquement significative de QI global par rapport aux enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ou à la carbamazépine. Au contraire, les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont un QI global statistiquement supérieur (d'environ 10 points) à ceux des enfants exposés *in utero* au valproate (p = 0,0156 à 4,5 ans et p = 0,0004 à 6 ans) [MEADOR *et al.*, 2011 et 2013]. En comparant entre les antiépileptiques, la méta-analyse de BROMLEY *et al.*, 2014 rapporte que chez les enfants d'âge scolaire, le quotient intellectuel (QI) des enfants exposés à la carbamazépine (n = 150) n'était pas différent de celui des enfants exposés à la phénytoïne (n = 45) [DM -3,30, IC à 95 % de -7,91 à 1,30, p = 0,16]. Le QI des enfants exposés à la phénytoïne (n = 45) était plus élevé que celui des enfants exposés au valproate (n = 61) [DM 9,25, IC à 95 % de 4,78 à 13,72, P < 0,0001].

Les retards de développement ont été étudiés par DEAN *et al.*, 2002 qui ont évalué le développement (du langage et/ou de la motricité) des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne. L'analyse montrait que la monothérapie par phénytoïne était significativement associée à un retard de développement (en particulier moteur). Cette différence restait significative quand les enfants avec une histoire familiale de troubles neuro-développementaux étaient écartés de l'analyse (mais pas de prise en compte du QI maternel).

Conclusion sur le risque neuro-développemental

En l'état actuel des connaissances, l'évaluation des troubles neuro-développementaux associés à l'exposition *in utero* à la phénytoïne reste incertaine. En effet, les données disponibles sont divergentes, portent sur de faibles effectifs et comportent pour certaines des biais méthodologiques, rendant difficile l'interprétation des résultats. Parmi les études tenant compte des potentiels facteurs de confusion pertinents, les données les plus récentes ne retrouvent pas forcément une association (en termes d'impact sur le QI), mais des études plus anciennes rapportent un excès de risque. Par ailleurs, les données expérimentales montrent un impact du traitement et rend de façon indirecte plausible l'hypothèse d'un lien. Au vu des données disponibles, le risque ne peut donc être exclu ; si une association existe, les données actuelles ne permettent pas de la caractériser. Ainsi, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ce risque.

Si après ré-évaluation un traitement s'avère nécessaire, ce risque est à considérer dans le choix du traitement et doit être pris en compte pour le suivi de l'enfant en cas d'exposition pendant la grossesse.

Prégabaline

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'administration concomitante de prégabaline avec les contraceptifs oraux tels que la noréthistérone et/ou l'éthinylestradiol n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'une ou l'autre de ces substances.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

La prégabaline n'est pas tératogène chez la souris. Chez le rat et le lapin, des anomalies squelettiques ont été rapportées à des doses maternelles élevées.

Données cliniques

Les données actuellement disponibles concernant le risque de malformation après exposition *in utero* à la prégabaline sont limitées (< 200 femmes suivies en prospectif). Néanmoins, la plus vaste étude prospective publiée à ce jour sur les conséquences de l'exposition *in utero* à la prégabaline rapporte un sur-risque statistiquement significatif de malformations chez les enfants exposés *in utero* à la prégabaline par rapport aux enfants non exposés (WINTERFELD *et al.*, 2016). En effet, le taux de malformations congénitales majeures est significativement plus élevé chez les enfants exposés *in utero* à la prégabaline au 1^{er} trimestre de grossesse et après exclusion des anomalies chromosomiques ; avec 7 cas de malformations sur 116 enfants exposés (6 %) versus 12 sur 580 témoins (2,1 %), soit un OR = 3 [1,2 - 7,9]. Les auteurs rapportent un sur-risque de malformations du système nerveux central. Au vu des limites de l'étude (taille de l'échantillon relativement faible, co-exposition à d'autres médicaments et différences entre les groupes), il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives et des études indépendantes de plus grande taille sont nécessaires pour confirmer/infirmier ces résultats. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans une étude rétrospective sur 2 bases de données américaines incluant respectivement 353 et 116 grossesses exposées à une monothérapie de prégabaline au cours du 1^{er} trimestre, avec après compilation des résultats des 2 bases, un RRA = 1,02 [0,69 - 1,51] (PATORNO *et al.*, 2017). De plus, l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM identifie un risque potentiel chez les enfants nés de grossesses exposées à la prégabaline (cardiopathie et craniosténose) comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées.

Conclusion sur le risque malformatif

Ces résultats constituent des signaux potentiels sur un risque de malformations majeures (en particulier une augmentation statistiquement significative de malformations du système nerveux central) après exposition à la prégabaline au premier trimestre de grossesse, et sont donc à prendre en considération. Ainsi, la surveillance du risque malformatif doit être poursuivie dans son ensemble, et en particulier pour les types de malformations pour lesquels un signal potentiel a été identifié, avec la mise en place de recherches complémentaires.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

À ce jour, les données issues de la littérature scientifique relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à la prégabaline seule sont inexistantes ou quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion. En outre, l'étude conduite en 2018 par l'ANSM et la CNAM, l'exposition à la prégabaline apparaît associée à un risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement augmenté de 1,5 fois, (HR = 1,5 [1-2,1]), avec en particulier une augmentation du risque de retard mental (mais de façon non statistiquement significative : nombre de cas exposés = 7 ; HR = 1,7 [0,8-3,6] et de recours à un orthoptiste (HR = 1,2 [1,1-1,4]). En considérant uniquement les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, l'association avec le risque de retard mental se renforce (HR = 3,1 [1,2-8,3]) et celle avec le recours à un orthoptiste persiste (HR = 1,4 [1,1-1,6]). La mise en évidence d'un risque augmenté de retard mental et de recours à un orthoptiste parmi les enfants exposés à la prégabaline constitue un signal qui nécessite d'être exploré.

Rétigabine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

Pour des doses de rétigabine allant jusqu'à 750 mg par jour, la rétigabine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des composés œstrogéniques (éthinyloestradiol) et progestatifs (noréthistérone) des pilules contraceptives orales. De plus, il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif des pilules contraceptives faiblement dosées sur la pharmacocinétique de la rétigabine.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Aucun effet sur la fertilité n'est rapporté. Aucun effet tératogène n'a été observé, mais des variations des tissus mous en présence d'une toxicité maternelle, pour des expositions inférieures aux doses maximales humaines. Une augmentation de la mortalité et une anomalie de réponse à un stimulus sonore sont retrouvées dans une espèce à faible dose, mais en présence d'une toxicité maternelle. En conclusion, les niveaux de doses testés chez l'animal étaient inférieurs aux doses thérapeutiques utilisées chez l'Homme en raison d'une toxicité maternelle dès les faibles doses. Les études animales sur la toxicité de la reproduction sont donc insuffisantes pour conclure.

Données cliniques

Les données humaines totalisent à ce jour 8 cas prospectifs d'expositions maternelles au cours du 1^{er} trimestre sans indication d'un risque malformatif. Les 3 cas rétrospectifs évaluables (interruptions volontaires de grossesse, exclues) d'expositions maternelles au cours du 1^{er} trimestre incluent 2 naissances sans

malformation et un enfant présentant une polydactylie (pour laquelle le rôle du valproate associé peut être évoqué), une persistance du canal artériel, une rétinopathie et une hernie inguinale (pour lesquels le rôle de la prématurité est possible). Compte tenu de l'absence de cas avec exposition au-delà du 1^{er} trimestre, le risque fœtal et néonatal ne peut pas être évalué. En conclusion, les données humaines sont, à ce jour, insuffisantes pour évaluer le risque malformatif, fœtotoxique et néonatal de la rétigabine.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

Un seul cas issu du registre EURAP (International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy), mentionne le suivi normal à 1 an d'un enfant exposé *in utero* à la rétigabine (en association) au 1^{er} trimestre de la grossesse. À ce jour, les données cliniques relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à la rétigabine seule sont inexistantes ou quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

Rufinamide

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Une autre méthode de contraception efficace doit être conseillée/préscrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

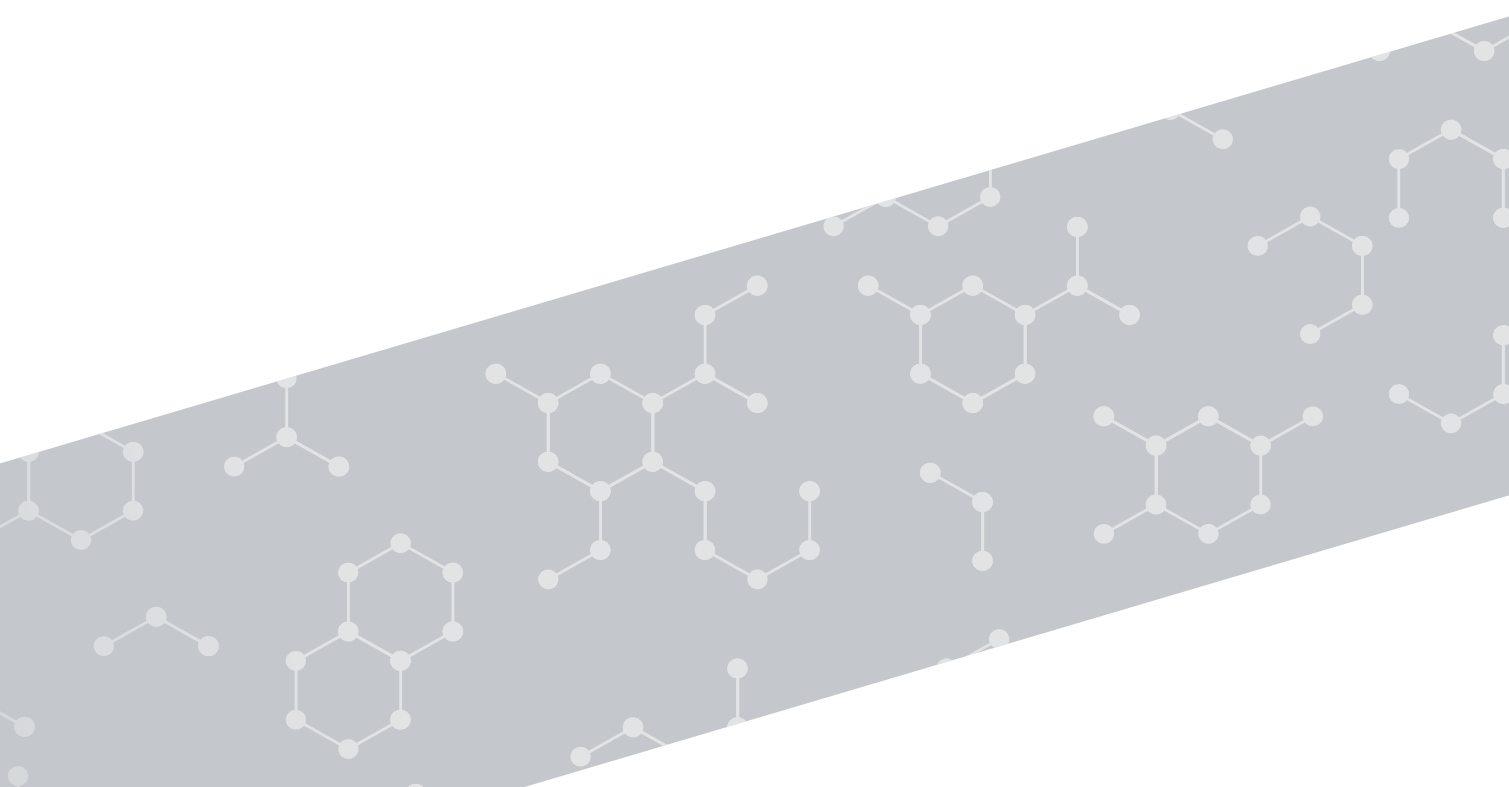
Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence. Des malformations squelettiques sont retrouvées dans deux espèces et des anomalies viscérales dans une des deux espèces testées, à des doses peu élevées mais ayant entraîné une toxicité maternelle. Des morts fœtales et des baisses du poids fœtal ont été observées, également à des doses peu élevées mais ayant entraîné une toxicité maternelle. Aucun effet postnatal n'est observé à forte dose dans une espèce, mais une augmentation de la mortalité et un faible poids est constaté dans une autre espèce à dose maternotoxique. Aucun effet génotoxique n'a été identifié. En conclusion, les études animales indiquent, soit l'absence d'effet tératogène ou fœtotoxique, soit un effet tératogène ou fœtotoxique en présence d'une toxicité maternelle.

Données cliniques

À ce jour, aucune donnée n'est disponible concernant les risques liés à une exposition *in utero* au rufinamide seul. Une dizaine d'issues de grossesse a été colligée après exposition *in utero* au rufinamide en association, sans identification de malformation parmi les naissances vivantes (statut malformatif du fœtus non précisé pour les cas d'interruptions de grossesse). Ainsi, les données humaines disponibles sont insuffisantes pour évaluer le risque malformatif, fœtotoxique, et néonatal du rufinamide.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

À ce jour, les données cliniques relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* au rufinamide seul sont inexistantes ou quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.



Tiagabine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

La tiagabine n'a pas montré d'effets cliniquement significatifs sur les concentrations plasmatiques des hormones des contraceptifs oraux.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence. Des malformations diverses ont été observées chez le rat en présence d'une toxicité maternelle, mais aucune malformation n'a été constatée chez le lapin. Des pertes embryonnaires et des variations fœtales ont été observées chez le lapin en présence d'une toxicité maternelle. Une augmentation des pertes fœtales a été observée chez le rat à faible dose, et une diminution du poids fœtal à dose maternotoxique. En conclusion, les études réalisées chez l'animal indiquent un effet tératogène ou fœtotoxique à forte dose en présence d'une toxicité maternelle, sauf pour l'augmentation des morts fœtales après administration de faibles doses en fin de gestation dans une espèce.

Données cliniques

Les données humaines d'exposition au moins au 1^{er} trimestre de la grossesse à la tiagabine avec évolution connue totalisent à ce jour (MORREL *et al.*, 1996 ; LEPIK *et al.*, 1999 ; NEPPE *et al.*, 2000 ; VAJDA *et al.*, 2014 ; notifications spontanées) :

- ◆ 15 grossesses en monothérapie suivies prospectivement avec 5 naissances normales, 3 fausses-couches spontanées (soit un taux de 20 %), 1 grossesse extra-utérine (6 %), 6 interruptions volontaires de grossesse ;
- ◆ 9 grossesses en monothérapie suivies rétrospectivement avec 6 naissances normales, 1 fausse-couche spontanée, 2 interruptions volontaires de grossesse ;
- ◆ 15 grossesses en polythérapie suivies prospectivement avec 9 naissances normales, 1 fausse-couche spontanée (6,6 %), 1 grossesse extra-utérine (6,6 %), 4 interruptions volontaires de grossesse ;
- ◆ 20 grossesses en polythérapie suivies rétrospectivement avec 9 naissances normales, 1 naissance avec malformation, 6 fausses-couches spontanées, 1 grossesse extra-utérine, 1 mort fœtale *in utero*, 2 interruptions volontaires de grossesse.

Les deux seuls cas de malformations après exposition *in utero* à la tiagabine sont des cas rétrospectifs du laboratoire, dont un pour lequel la période d'exposition à la tiagabine n'est pas précisée et avec une coexposition au valproate, qui n'orientent pas vers des organes cibles.

En l'absence d'information clinique sur les cas du laboratoire avec exposition durant toute la grossesse (1 cas prospectif et 3 rétrospectifs en monothérapie), on ne dispose d'aucune donnée sur le risque fœtal ou néonatal de la tiagabine.

En conclusion, les données humaines sont, à ce jour, insuffisantes pour évaluer le risque malformatif, fœtotoxique et néonatal de la tiagabine.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

À ce jour, les données cliniques relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* à la tiagabine seule sont inexistantes ou quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

Topiramate

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception, en particulier des doses de topiramate ≥ 200 mg/jour peuvent conduire à un échec des contraceptifs hormonaux contenant de l'éthinylestradiol. Une autre méthode de contraception efficace doit être conseillée/préscrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Le topiramate a montré un effet tératogène chez les espèces étudiées (souris, rat et lapin). Une diminution du poids fœtal et/ou un retard de l'ossification squelettique ont été observés chez la souris et le rat. Le topiramate a provoqué des malformations cranio-faciales chez la souris et des malformations squelettiques (défauts des doigts et des membres, malformations des vertèbres et des côtes) chez le rat et le lapin.

Données cliniques - Fréquence globale de malformation

Selon les études et en considérant (pour les registres) les dernières données publiées, la fréquence globale de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* au topiramate en monothérapie au moins au premier trimestre varie entre 1,96 % et 8,2 % (MORROW *et al.*, 2006 ; ORNOY *et al.*, 2008 ; TOMSON *et al.*, 2018 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 ; GREEN *et al.*, 2012 ; MARGULIS *et al.*, 2012 ; KÄLLÉN *et al.*, 2013 ; VEIBY *et al.*, 2014 ; et VAJDA *et al.*, 2016). Cette variabilité peut bien sûr être expliquée en partie par les différences méthodologiques entre les études, les durées de traitement et doses administrées, etc., mais si l'on compare de façon globale à la fréquence des malformations dans la population générale (de 2-3 %), l'exposition *in utero* au topiramate semble néanmoins entraîner, suivant ces études, une fréquence globale moyenne des malformations supérieure à la population générale. De surcroît, en considérant, parmi les 5 études prospectives publiées, l'étude prospective ayant l'effectif le plus important de grossesses exposées au topiramate (registre NAAED ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012 ; n = 359), il ressort une augmentation statistiquement significative de malformations après exposition *in utero* au topiramate en monothérapie, par comparaison à un groupe contrôle :

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

Les autres études disponibles établissant la comparaison à des groupes témoins internes dans les autres études (soit non exposés, soit exposés à un autre antiépileptique), vont également dans le sens d'un risque malformatif accru, pas nécessairement significatif, mais les effectifs sont bien moins importants (inférieur à 50 grossesses par série) et les méthodologies ne sont pas toutes aussi rigoureuses sauf pour les registres UKEPR (UK and Ireland epilepsy and Pregnancy registers ; MORROW *et al.*, 2006 ; n = 28 grossesses) et EURAP (International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy (TOMSON *et al.*, 2018) ; n = 152 grossesses). Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM rapporte que les enfants exposés *in utero* au topiramate avaient un risque global de malformations majeures (ensemble des 26 malformations congénitales majeures étudiées) de l'ordre de 2 à 3 fois plus élevé que les enfants non exposés *in utero* (OR = 2,3 [1,3-4,1]).

L'augmentation de risque est confirmée par les méta-analyses réalisées par WESTON *et al.*, 2016, qui observent que les enfants exposés *in utero* au topiramate ont un taux de malformations moyen de 4,28 % [2,65 % – 6,29 %] (n = 473 ; 3 études), statistiquement supérieur à celui des groupes contrôles non épileptiques (RR = 3,69 [1,36 – 10,07] ; n = 359 *versus* 442) ainsi que celui des enfants exposés *in utero* au lévétiracétam ou à la lamotrigine, mais n'atteignant pas la significativité statistique par rapport au groupe épileptiques non traités.

Données cliniques - Types de malformations

- ◆ Un sur-risque de fentes orales (fentes labiales +/- palatines) après exposition *in utero* au topiramate est rapporté dans plusieurs études qui vont donc dans le même sens (HUNT *et al.*, 2008 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2010 ; MARGULIS *et al.*, 2012 ; CASTILLA-PUENTES *et al.*, 2014 ; MINES *et al.*, 2014 ; ALSAAD *et al.*, 2015 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2018 ; ANSM/CNAM 2017). Ce risque apparaît difficile à quantifier précisément. Au vu des données disponibles, ce risque pourrait être de 2 à 10 fois plus élevé chez les enfants exposés *in utero* au topiramate au 1^{er} trimestre de la grossesse que dans la population générale. À noter que ce risque est de l'ordre de 0,1 – 0,2 % dans la population générale.
- ◆ Un sur-risque d'hypospadias est mentionné par 2 des 3 études prospectives (HUNT *et al.*, 2008 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2012) et dans deux études rétrospectives considérant l'exposition au topiramate en monothérapie, pendant le 1^{er} trimestre de grossesse (KÄLLÉN *et al.*, 2013 ; CASTILLA-PUENTES *et al.*, 2014). Néanmoins, il convient de noter qu'aucune analyse statistique n'est fournie concernant ce risque spécifique d'hypospadias.
- ◆ Des associations entre l'exposition *in utero* au topiramate et d'autres types de malformations ont également été rapportés, mais dans des études incluant des expositions en mono- et polythérapie (VAJDA *et al.*, 2013 et TENNIS *et al.*, 2015), ce qui ne permet pas de conclure quant au rôle du topiramate.

Données cliniques – Relation dose-effet

Les données actuellement disponibles vont dans le sens d'une relation dose-effet, mais cela reste à confirmer et les données disponibles ne permettent pas de déterminer de dose seuil (HUNT *et al.*, 2008 et VAJDA *et al.*, 2016).

Conclusion sur le risque malformatif

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, les données montrent une augmentation de la fréquence globale de malformations liée à une exposition *in utero* au topiramate, à prendre en considération (notamment en termes de prescription et d'informations) et potentiellement portée par une spécificité malformative (fentes orales et hypospadias). Si après ré-évaluation un traitement s'avère nécessaire, ce risque est à considérer dans le choix du traitement et doit être pris en compte en cas d'exposition au cours de la grossesse.

PARAMÈTRES ANTHROPOMÉTRIQUES

Un retard de croissance est rapporté dans les études qui s'intéressaient à ces paramètres (ORNOY *et al.*, 2008 ; HERNÁNDEZ-DÍAZ *et al.*, 2014 ; VEIBY *et al.*, 2014 ; KILIC *et al.*, 2014). Chez les enfants nés de mères traitées par topiramate, sont observés une diminution du poids de naissance (entre 161 et 368 g selon les études), un excès de risque de faible poids pour l'âge gestationnel (SGA) (avec suivant les études : RR = 3,5 [2,1 - 5,7] ; ORa = 3,29 [1,70 - 6,39] ; RR = 1,8 [1,0 - 3,1]) et un sur-risque de microcéphalie (ORa = 7,21 [3,23 - 16,1]). Il existe de plus une plausibilité pharmacologique pour un effet sur le poids du topiramate. En effet, une perte de poids ou l'absence de prise de poids chez des enfants en croissance a été observée dans les études cliniques avec le topiramate, justifiant de surveiller attentivement le poids de la mère (dès le début de la grossesse) et de lui apporter des suppléments nutritionnels ou augmenter l'apport calorique, si nécessaire.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

À ce jour, les données cliniques concernant l'impact neuro-développemental d'une exposition prénatale au topiramate sont limitées. Dans l'étude conduite par l'ANSM et la CNAM en 2018, l'exposition au topiramate apparaît associée à un risque de recours à un orthophoniste augmenté de 1,4 fois, mais cette association est isolée et ne persiste pas lorsque l'analyse est restreinte aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée. Une étude sur un effectif limité (n = 27) ne met pas en évidence de sur-risque chez les enfants exposés *in utero* au topiramate, après évaluation des QI et de paramètres comportementaux à un âge moyen de 6 ans (BROMLEY *et al.*, 2016) par rapport à des enfants non exposés (n = 55). Néanmoins, l'étude de RIHTMAN *et al.*, 2012 conduite chez 9 enfants (de 3 à 7 ans) exposés *in utero* au topiramate, montre en particulier, un risque accru de difficultés d'ordre visuo-spatial et du contrôle moteur ainsi que des troubles des apprentissages chez une proportion importante d'enfants (5/9 ; 56%). Cette étude, malgré ses faiblesses méthodologiques (faible nombre d'enfants exposés, l'absence de prise en compte de facteurs de confusion potentiels, évaluation sans insu, etc.) ainsi que les cas de notifications spontanées rapportés et les quelques données expérimentales de neurotoxicité potentielle du topiramate constituent un signal fort qui doit être considéré dans le choix du traitement et doit être pris en compte pour le suivi de l'enfant en cas d'exposition pendant la grossesse.

Vigabatrin

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

Les données relatives aux interactions avec les contraceptifs hormonaux sont manquantes.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une tératogénicité du vigabatrin chez le lapin, avec une augmentation de l'incidence des fentes palatines aux 2 plus fortes doses testées.

Fréquence globale de malformations

Les données actuellement disponibles concernant l'exposition au vigabatrin au cours de la grossesse sont très limitées, avec 12 grossesses exposées en monothérapie au moins au cours du 1^{er} trimestre et colligées prospectivement, parmi lesquelles il n'est pas rapporté de malformation majeure (MORROW *et al.*, 2006 ; TOMSON *et al.*, 2011 ; VAJDA *et al.*, 2014). Des cas de malformations (4 après exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse et 3 pour lesquelles la période d'exposition n'est pas connue) ont été rapportés parmi les grossesses exposées au vigabatrin seul, rapportées rétrospectivement et issus de la notification spontanée. À noter que les études rétrospectives publiées portent sur quelques cas d'exposition au vigabatrin en monothérapie, et ne rapportent pas de malformation congénitale (HUNT *et al.*, 2005 ; FONAGER *et al.*, 2000 ; WIDE *et al.*, 2004 ; MAWER *et al.*, 2010 ; VEIBY *et al.*, 2014).

Parmi les grossesses exposées au vigabatrin en polythérapie, la co-administration d'antiépileptiques connus pour leur caractère malformatif dans la majorité des cas ne permet pas de conclure quant au rôle du vigabatrin dans la survenue des malformations.

Types de malformations

À ce jour, les malformations observées après exposition *in utero* au vigabatrin seul touchent différents organes, ne mettant pas en évidence de profil malformatif spécifique du vigabatrin. Néanmoins, le nombre très limité de cas rapportés ne permet pas de conclusion définitive.

Relation dose-effet

Aucune étude concernant la relation entre la dose de vigabatrin et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero* n'a été identifiée.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

À ce jour, les données relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* au vigabatrin seul sont quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

RISQUE D'ANOMALIE DU CHAMP VISUEL

À ce jour, les données publiées sur le risque d'anomalie du champ visuel chez 6 enfants exposés *in utero* au vigabatrin rapportent des résultats limites aux tests ophtalmologiques sans diagnostic formel d'anomalie du champ visuel (SORRI *et al.*, 2005 ; LAWTHOM *et al.*, 2009). De plus, le nombre très faible d'enfants examinés ne permet pas une évaluation correcte de ce risque potentiel. De surcroît, des cas de pharmacovigilance d'anomalie du champ visuel après exposition *in utero* ont été rapportés, mais l'absence de détails et d'analyse de ces cas ne permet pas de conclure à ce stade mais nécessite de demander au laboratoire une analyse précise de ceux-ci. Si après ré-évaluation un traitement s'avère nécessaire, ce risque est à considérer dans le choix du traitement et les effets ophtalmologiques doivent être pris en compte pour le suivi de l'enfant en cas d'exposition pendant la grossesse.

Zonisamide

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

Dans les études cliniques menées sur des sujets sains, à l'état d'équilibre, ce traitement n'a pas eu d'effet sur les concentrations sériques d'éthinyl-estradiol ou de noréthistérone d'un contraceptif oral combiné.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Le zonisamide est tératogène chez 3 espèces animales (souris, rat et chien) et embryolétal chez le singe après administration pendant la période d'organogenèse à des posologies et des concentrations plasmatiques maternelles similaires ou inférieures aux niveaux thérapeutiques chez l'homme.

Données cliniques – Fréquence globale de malformation

Les données actuellement disponibles concernant l'exposition au zonisamide au cours de la grossesse sont limitées (Tomson *et al.*, 2018 ; Hernández-Díaz *et al.*, 2012 ; Källén *et al.*, 2013 ; notifications spontanées). En faisant l'hypothèse que ne sont pas inclus dans les données de pharmacovigilance du laboratoire :

- ◆ les données issues des registres puisqu'il n'a pas été rapporté de malformations ;
- ◆ le cas de malformation identifié dans Terappel (puisque les cas de malformation enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire proviennent des USA, du Japon et d'Italie, mais pas de France).

Cumulativement, il serait rapporté 3 cas de malformation parmi les 143 grossesses exposées au zonisamide en monothérapie au moins au cours du 1^{er} trimestre et colligées prospectivement (2,1 %).

Données cliniques – Types de malformations

En compilant les données colligées prospectivement et rétrospectivement, et sans co-exposition à un antiépileptique connu pour être tératogène, 10 cas de malformations ont été rapportées. Celles-ci sont principalement des anomalies cardiaques, du système nerveux central et des membres. La proportion d'anomalie du système nerveux central apparaît élevée par rapport aux autres types de malformations. Néanmoins, au vu du très faible nombre de cas, de l'absence de détail sur les facteurs de risque autres que les co-expositions antiépileptiques (tels que les antécédents maternels, la consommation d'alcool, l'exposition à d'autres médicaments ou substances, etc.) et du caractère prospectif et rétrospectif des données, ces données doivent être considérées avec précaution et ne permettent pas de conclure quant au profil malformatif du zonisamide.

Données cliniques – Relation dose-effet

Aucune étude concernant la relation entre la dose de zonisamide et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero* n'a été identifiée pour le zonisamide.

RISQUE NEURO-DÉVELOPPEMENTAL

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques relatives au risque neuro-développemental suite à une exposition *in utero* au zonisamide seul sont quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

PARAMÈTRES ANTHROPOMÉTRIQUES

S'agissant des retards de croissance, l'étude s'intéressant aux paramètres anthropométriques des enfants exposés *in utero* au zonisamide en monothérapie (Hernández-Díaz *et al.*, 2014) rapporte une diminution statistiquement significative de poids et de taille à la naissance ainsi qu'une augmentation statistiquement significative de risque de faibles poids pour l'âge gestationnel (SGA) par rapport aux enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (RRa = 2,0 [1,2 – 3,6] en restreignant l'analyse aux non-fumeurs) ou non exposés aux antiépileptiques (RRa = 2,2 [1,1 – 4,4]). De surcroît, il existe une plausibilité pharmacologique puisqu'une perte de poids ou l'absence de prise de poids a été observée chez les patients traités (adultes et population pédiatrique) dans les études cliniques avec le zonisamide. Si après ré-évaluation un traitement s'avère nécessaire, ce risque est à considérer dans le choix du traitement et justifie, en cas d'exposition pendant la grossesse, de surveiller attentivement la croissance fœtale et le poids de la mère (dès le début de la grossesse) et de lui apporter des suppléments nutritionnels ou augmenter l'apport calorique, si nécessaire.



ANNEXE 3

VALPROATE : SYNTHÈSE À PARTIR D'ÉVALUATIONS PRÉCÉDENTES

Les données relatives aux risques malformatif et neuro-développemental chez les enfants exposés *in utero* au valproate n'ont pas été revues dans le cadre du présent rapport. Néanmoins, il est rapporté ci-après une synthèse adaptée et complétée à partir du Compte rendu du Groupe de Travail (GT) Grossesse du 11/03/2014.

Risque malformatif (adapté du GT du 11/03/2014)

La tératogénicité du valproate et de ses dérivés est clairement mise en évidence pour l'espèce humaine. Une augmentation globale du risque malformatif, atteignant entre 9 et 15% suivant les études *versus* 2-3% dans la population générale est rapportée dans la littérature. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) avec une incidence, suivant les études, 2 - 3 % (en particulier spina bifida et myéломéningocèle) chez les enfants exposés *in utero* au valproate *versus* 0,1 % dans la population générale⁽¹⁾ ; des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et uro-génitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps. Enfin de nombreuses anomalies isolées sont également rapportées dans la littérature.

En l'état actuel des connaissances, les études mettent en évidence que le valproate est le plus tératogène des antiépileptiques (voir tableau page suivante pour les principaux antiépileptiques) et des thymorégulateurs.

Enfin, les données de la méta-analyse de Meador *et al.*, 2008 (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est en moyenne de 10,73 % [IC à 95 % : 8,16-13,29]. Une fréquence similaire est retrouvée dans la méta-analyse publiée en 2016, avec une fréquence de 10,93 % et une fréquence supérieure aux enfants nés de mères non traitées ou de mères traitées par carbamazépine, gabapentine, lévétiracétam, lamotrigine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, topiramate et zonisamide [Weston *et al.*, 2016].

Troubles envahissants du développement (adapté du GT du 11/03/2014)

Ont été analysées les études concernant le lien entre l'exposition *in utero* au valproate et les troubles envahissants du développement ou TED (regroupant le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le syndrome de Rett, le TED nos, le syndrome désintégratif de l'enfance), et correspondant dans les classifications actuelles au Trouble du Spectre Autistique (TSA). Toutes les études concernent très majoritairement des enfants nés de mères épileptiques traitées pendant la grossesse. L'étude la plus robuste méthodologiquement, bien que rétrospective est l'étude de Christensen *et al.*, 2013. Cette étude basée sur le registre danois des naissances porte sur 655 615 enfants nés entre 1996 et 2006, parmi lesquels 2 644 enfants ont été exposés aux antiépileptiques dont 508 enfants exposés au valproate.

Après 14 ans de suivi, cette étude rapporte un risque absolu de TED de :

- ◆ 1,53 % [IC95%, 1,47-1,58%] dans la population contrôle (5423/655107) ;
- ◆ 4,42 % [IC95 %, 2,59-7,46%] chez les enfants de mères traitées par valproate (14/508).

Soit un rapport du risque instantané (HR pour Hazard Ratio) ajusté égal à 2,9 [IC95%, 1,7-4,9].

Après 14 ans de suivi, cette étude rapporte un risque absolu d'autisme infantile de :

- ◆ 0,48 % [IC95%, 0,46-0,51%] dans la population contrôle (2058/655107) ;
- ◆ 2,5 % [IC95%, 1,3-4,81%] chez les enfants de mères épileptiques traitées par valproate (9/508).

Soit un HR ajusté égal à 5,2 [IC95%, 2,7-10].

[1] source : European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT). Disponible sur <http://www.eurocat-network.eu/newprevdata/showPDF.aspx?winx=1000&winy=634&file=allsubgroups.aspx>

L'analyse en sous-groupe suivant l'indication du valproate (mères épileptiques ou non) conduit à des résultats similaires à l'analyse principale en termes de risques absolus et de mesures d'associations, ainsi la perte de significativité statistique pour certaines mesures d'association peut s'expliquer par la diminution des effectifs entraînant une diminution de puissance statistique. De plus, ces résultats sont obtenus après ajustements sur les facteurs de risque pertinents, à savoir la durée du suivi, la prévalence du TSA selon l'âge, les facteurs de risques environnementaux de TSA (âge des parents à la conception, antécédents psychiatriques parentaux, poids de naissance, sexe de l'enfant, malformations congénitales, parité). Ainsi, les résultats de cette étude mettent en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de TSA et d'autisme infantile chez les enfants exposés *in utero* au valproate. Parmi les antiépileptiques étudiés (carba-

mazépine, oxcarbazépine, lamotrigine et clonazépam), seul le valproate entraîne cette augmentation de risque. Les résultats des autres études de moindre qualité méthodologique (faibles effectifs, groupe contrôle non satisfaisant, définition peu rigoureuses des troubles, etc.) vont dans le même sens.

Il est à noter que le modèle animal induit par l'exposition prénatale au valproate est utilisé actuellement en recherche expérimentale pour l'étude de l'autisme.

En l'état actuel des connaissances il existe un solide faisceau d'arguments montrant une augmentation du risque de TSA chez les enfants exposés *in utero* au valproate, avec une fréquence de TED et d'autisme vrai, respectivement de 4,42 % et 2,5 % chez les enfants exposés *in utero* au valproate, soit des HR respectivement égaux à 2,3 (IC : 1,7- 4,9) et 5,2 (IC : 2,7- 10,0) par rapport au groupe de référence.

Conséquences neurologiques précoces et chez les enfants d'âge scolaire

Les études concernant l'impact d'une exposition *in utero* au valproate sur le quotient intellectuel (QI, ou quotient de développement pour les enfants de moins de 6 ans) ont été analysées. Toutes les études concernent très majoritairement des enfants de mères épileptiques traitées pendant la grossesse. L'ensemble des données disponibles n'est pas rapporté ici, seules les études les plus robustes méthodologiquement sont décrites.

ÉTUDE NEAD (NEURODEVELOPMENTAL EFFECTS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS)

L'étude la plus robuste méthodologiquement est l'étude multicentrique NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic

drugs) ayant recruté des femmes enceintes traitées par anti épileptiques (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, valproate) entre octobre 1999 et février 2004. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, avec un suivi longitudinal : observation des enfants à l'âge de 3 ans ; 4,5 ans et 6 ans (MEADOR *et al.*, 2009, 2012 et 2013). Le QI a été évalué en aveugle (exposition ou non de l'enfant non connu au moment de l'examen), selon des échelles validées et les facteurs confondants pertinents (âge maternel, QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance, la supplémentation préconceptionnelle en acide folique) ont été pris en compte.

Les résultats suivants ont été rapportés pour les enfants suivis à 3 ans ; 4,5 ans et 6 ans :

	n	QI moyen (IC95%)	p (par rapport au valproate)	QI verbal moyen (IC95%)	QI non verbal moyen (IC95%)	% QI < 70 ⁽¹⁾	% QI < 70 ⁽²⁾	% QI < 85 ⁽²⁾
Étude à 3 ans (n = 258)								
Carbamazépine	73	98 [95 - 102]	0,04	93 [87 - 97]	100 [95 - 104]	4	0	19
Lamotrigine	84	101 [98 - 104]	0,009	97 [92 - 101]	106 [102 - 111]	3	3	13
Phénytoïne	48	99 [94 - 104]	0,04	96 [91 - 101]	102 [97 - 107]	5	0	21
Valproate	53	92 [88 - 97]	Référence	84 [79 - 89]	99 [93 - 104]	13	9	36
Étude à 4,5 ans (n = 209)								
Carbamazépine	54	107 [103 - 110]	0,0032	102 [98 - 105]	108 [104 - 112]	4	2	9
Lamotrigine	73	106 [102 - 109]	0,0056	99 [96 - 102]	108 [105 - 112]	0	0	8
Phénytoïne	43	106 [102 - 111]	0,0156	101 [96 - 105]	107 [102 - 112]	0	0	3
Valproate	39	96 [92 - 101]	Référence	91 [86 - 95]	102 [96 - 106]	10 ⁽³⁾	12 ⁽³⁾	12
ÉTUDE À 6 ANS (N = 224)								
Carbamazépine	61	106 [103 - 109]	0.0010	104 [102 - 107]	104 [102 - 107]	2	2	9
Lamotrigine	74	108 [105 - 111]	0.0003	105 [102 - 107]	108 [105 - 110]	0	0	2
Phénytoïne	40	109 [105 - 113]	0.0004	106 [102 - 109]	106 [103 - 109]	0	0	0
Valproate	49	98 [95 - 102]	Référence	97 [94 - 100]	101 [104 - 106]	4	0	15 ⁽³⁾

(1) En considérant l'ensemble des enfants.

(2) En considérant uniquement les enfants ayant été évalué aux 3 âges (3 ans ; 4,5 ans et 6 ans).

(3) Différence statistiquement significative avec chacun des autres antiépileptiques étudiés.

Aux 3 âges de suivi des enfants, les auteurs rapportent une diminution statistiquement significative du QI des enfants exposés *in utero* au valproate (d'environ 10 points) par rapport à chacun des autres antiépileptiques étudiés. Aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre les autres antiépileptiques étudiés. Plus l'enfant avance en âge, plus la significativité est forte et la différence importante entre l'acide valproate et les autres antiépileptiques, révélant une persistance de l'effet avec l'âge et une exacerbation de l'écart. De la même manière, si à 3 ans, le QI verbal semblait également inférieur à la moyenne pour la carbamazépine, à 6 ans, le retard semble rattrapé et seuls les enfants exposés au valproate ont encore un QI verbal inférieur aux enfants exposés aux autres antiépileptiques étudiés.

Aux 3 âges de suivi des enfants, il est montré que le valproate :

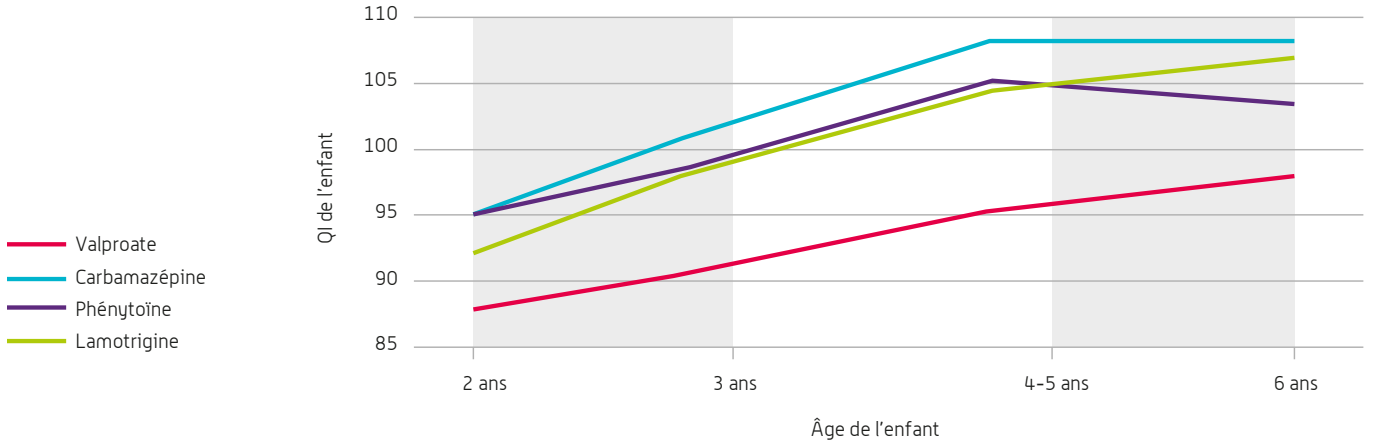
- ◆ est le seul antiépileptique pour lequel une relation dose-effet est obtenue. Un QI statistiquement inférieur est obtenu chez les enfants exposés à une dose supérieure à la dose médiane de l'étude [1000 mg/j] *versus* une dose inférieure. Néanmoins, aucune dose sans effet n'a pu être identifiée.
- ◆ est le seul antiépileptique pour lequel le QI maternel n'est pas significativement corrélé au QI de l'enfant ;
- ◆ agit plus sur le QI verbal que sur le QI non verbal.

Chez les enfants suivis à 6 ans, une supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique a un effet bénéfique sur le QI des enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques (en considérant les 4 ensemble ; $p = 0,0009$), mais aucune différence n'est trouvée en ne considérant que le valproate (QI = 98 [94-103] pour les 40 enfants dont la mère traitée par valproate a été supplémentée *versus* QI = 96 [91-102] pour les 22 enfants dont la mère traitée par valproate n'a pas été supplémentée).

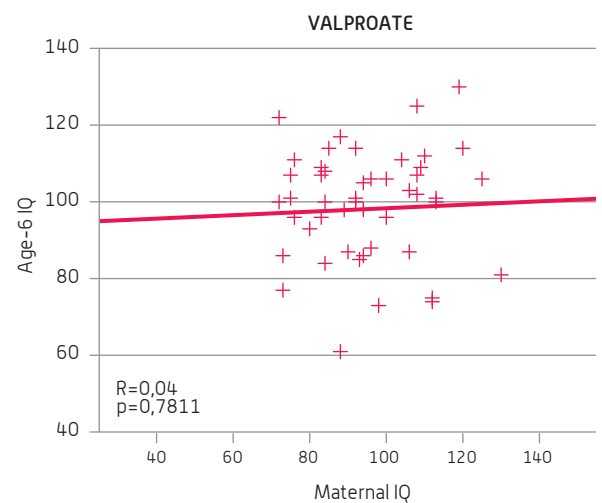
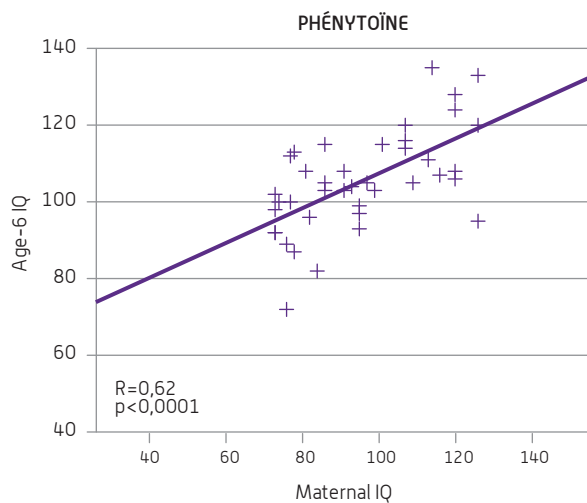
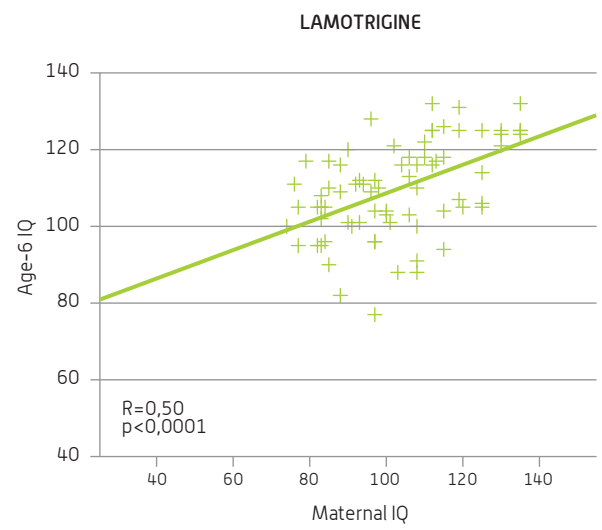
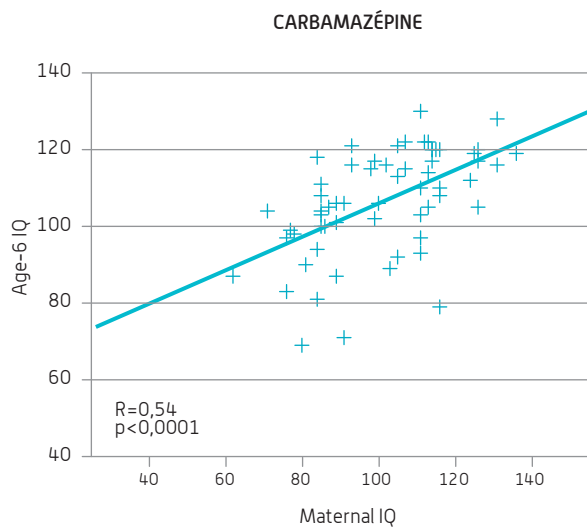
Cette étude rapporte qu'à l'âge de 3 ans, 36% des enfants exposés *in utero* au valproate ont des QI < 85 et qu'ils sont encore 15% à l'âge de 6 ans. Il est à noter que l'aspect catégoriel (proportion d'enfants atteints d'un retard mental [QI < 70]) a moins été étudié que le QI absolu. MEADOR *et al.* [2012 et 2013] montrent une augmentation statistiquement significative d'enfants atteints d'un retard mental (= déficience intellectuelle) à l'âge de 4,5 ans (mais non statistiquement significative à 6 ans).

CORRÉLATION ENTRE LE QI MATERNEL ET LE QI DE L'ENFANT

Aux 3 âges de suivi des enfants, il est montré que le valproate est le seul antiépileptique pour lequel le QI maternel n'est pas significativement corrélé au QI de l'enfant.



CORRÉLATION ENTRE LE QI MATERNEL ET LE QI DE L'ENFANT DE 6 ANS PAR ANTIÉPILEPTIQUE PENDANT LA GROSSESSE



ÉTUDE LIVERPOOL AND MANCHESTER NEURODEVELOPMENT GROUP (UK)

Étude prospective conduite chez les enfants nés de mères épileptiques recrutées dans 11 hôpitaux dans la région de Liverpool et Manchester, examinés avant l'âge de 2 ans dans la publication de BROMLEY *et al.*, 2010 (recrutement entre 2000 et 2006) et à l'âge de 6 ans pour BAKER *et al.*, 2015 (recrutement entre 2000 et 2004). Le groupe contrôle est constitué de femmes non épileptiques recrutées dans les mêmes hôpitaux et appariés sur l'âge [par classe d'âge de 5 ans] et la parité [BROMLEY *et al.*, 2010], ainsi que sur l'emploi et le lieu de résidence pour l'étude à 6 ans [BAKER *et al.*, 2015]. Les évaluations ont été conduites en aveugle sur la présence ou non d'épilepsie maternelle et sur l'antiépileptique, grâce aux tests suivants :

- ◆ *Griffiths mental development scales* afin d'évaluer le quotient de développement pour les enfants d'âge compris entre 4 mois et de 2 ans
- ◆ *Differential ability scales*, afin d'évaluer le QI pour les enfants de 6 ans
- ◆ *National adult reading test* pour les mères *via* le test de lecture, afin d'évaluer les capacités intellectuelles maternelles.

Enfants d'âge préscolaire (< 2 ans) [BROMLEY *et al.*, 2010]

Au total, l'évaluation a été conduite chez 428 enfants, représentant 73% des enfants des mères incluses à la cohorte (n = 592). À noter que 59 de ces enfants ont également été inclus dans le registre NEAD [MEADOR *et al.*, 2009]. Les mères des enfants pour lesquels l'évaluation n'a pas pu être réalisée sont statistiquement plus jeunes que les mères ayant répondu mais le statut socio-économique n'est pas statistiquement différent. Parmi les 428 enfants évalués, 4 ont été exclus en raison d'une pathologie pouvant affecter les fonctions cognitives, 194 sont nés de mères épileptiques, dont 167 exposés *in utero* à un antiépileptique (86%) et 27 non exposés ; et 230 sont nés de mères non épileptiques. L'âge moyen des enfants lors de l'évaluation est de 10 mois. Par rapport au groupe contrôle (non épileptique), moins de femmes épileptiques ont consommé de l'alcool pendant la grossesse (17% *versus* 28% ; p = 0,008) et la différence concernant le tabagisme n'est pas statistiquement significative (p = 0,23). Les expositions et les quotients de développement globaux selon les types d'exposition sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

	n	Quotient de développement global			Quotient développement global < 84	
		Quotient de développement global	p-value par rapport au groupe contrôle	p-value par rapport au groupe épileptique non traitée	Proportion	p-value par rapport au groupe contrôle
Non épileptique non traitée	230	100 [98,9 – 102,1]	Référence	0,126	8 %	Référence
Epileptique non traitée	27	104 [100,5 – 107,6]	0,126	Référence	7 %	0,404
Monothérapie						
Valproate	42	92 [87,2 – 96,4]	< 0,001	0,010	29 %	< 0,001
Carbamazépine	48	98 [94,0 – 102,5]	0,342	0,100	16 %	0,074
Lamotrigine	34	99 [94,2 – 103,2]	0,210	0,155	15 %	0,223
Autres ⁽¹⁾	13	92 [83,3 – 101,4]	0,033	/	30 %	0,007
Polythérapie	30	94 [86,5 – 102,2]	0,058	/	20 %	0,011

S'agissant du quotient de développement global, les enfants exposés aux antiépileptiques ont un score statistiquement inférieur à celui des enfants du groupe contrôle (p < 0,001). Les enfants exposés *in utero* au valproate ont des quotients de développement inférieurs au groupe contrôle (p < 0,001) et au groupe de femmes épileptiques non traitées (p = 0,01). Cette différence n'est pas retrouvée pour la carbamazépine en monothérapie, la lamotrigine en monothérapie, mais l'est pour le groupe des autres monothérapies (par rapport au groupe contrôle uniquement). Par comparaison des monothérapies entre elles, l'exposition *in utero* au valproate est associée à des scores inférieures par rapport à la carbamazépine (p = 0,028). Aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre la lamotrigine et la carbamazépine ou entre la lamotrigine et le valproate. Après contrôle sur les caractéristiques pertinentes, à savoir : maternelles (QI, âge, type d'épilepsie, statut socio-économique) et de l'enfant (âge et âge gestationnel à la naissance), seule l'exposition au valproate est significativement associée à un quotient de développement inférieur (p = 0,026).

Quotient de développement < 84 : une fréquence plus importante d'enfants présentant un score de quotient de développement inférieur à la moyenne [ie 84] est rapportée chez les enfants exposés *in utero* au valproate [29% ; RR = 3,6 (1,76 - 7,57)], aux polythérapies [20%] et aux autres monothérapies [30% ; RR = 3,5 (1,17 - 10,7)], par comparaison au groupe contrôle [8%]. Ces différences ne sont pas statistiquement significatives pour la carbamazépine et la lamotrigine.

Les auteurs ne rapportent pas de différence de quotients de développement selon que leurs mères ont eu ou non des crises (convulsives ou non convulsives) au cours de la grossesse.

Enfants d'âge scolaire [BAKER *et al.*, 2015]

Parmi les 530 enfants inclus initialement, 408 (77%) ont été évalués à l'âge de 6 ans. Les quotients intellectuels et les besoins en soutien scolaire selon les types d'expositions sont rapportés dans le tableau ci-dessous. L'analyse multivariée sur les covariables met en évidence un rôle du QI maternel, du statut socio-économique et de l'âge gestationnel sur le QI des enfants, ainsi ces paramètres sont pris en compte dans l'analyse.

[1] 7 phénytoïne ; 2 topiramate ; 2 gabapentine ; 1 vigabatrin ; 1 oxcarbazépine

Références bibliographiques en annexes

	n	Quotient de développement global				Quotient développement global < 84		
		Global (SD) ⁽¹⁾	Verbal	Non verbal	Spatial	n (%)	OR par rapport au groupe contrôle	RR par rapport au groupe contrôle
Non épileptique non traitée	213	107 [12]	103 [12]	106 [13]	108 [13]	5 (2,3 %)	Référence	
Epileptique non traitée	25	104 [13]	99 [12]	104 [14]	105 [13]	2 (8 %)	4,1 [0,9 - 19,8]	3,9 [0,9 - 13,7]
Monothérapie								
Valproate ≤ 800 mg	21	98 [11]	94 [14]	98 [9]	101 [14]	4 (19,1 %)	6,6 [1,5 - 30,4]	5,9 [1,4 - 18,0]
Valproate > 800 mg	30	93 [12]	90 [10]	96 [15]	96 [16]	11 (36,7 %)	9,6 [2,6 - 35,7]	8,0 [2,5 - 19,7]
Carbamazépine	50	105 [15]	98 [15]	108 [14]	106 [16]	5 (10 %)	3,2 [0,9 - 11,5]	3,0 [0,9 - 9,2]
Lamotrigine	30	103 [11]	99 [13]	103 [12]	107 [12]	1 (3,3 %)	1,0 [0,1 - 8,7]	1,0 [0,1 - 7,4]
Autres ⁽²⁾	14	98 [15]	96 [15]	101 [15]	99 [15]	5 (35,7 %)	23,1 [5,4 - 98,6]	15,2 [4,9 - 29,9]
Polythérapie								
Incluant valproate	19	98 [13]	93 [10]	100 [15]	102 [12]	/	/	/
Excluant valproate	11	103 [13]	99 [12]	105 [16]	103 [17]	/	/	/

QI

- ◆ **Valproate** : les enfants exposés *in utero* à des doses de valproate supérieures à 800 mg/j (n = 30) ont les plus faibles scores de QI global, QI verbal, QI non verbal, et QI spatial. Ces scores étant statistiquement inférieurs à ceux du groupe contrôle, à ceux des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (sauf pour le QI verbal) et à la lamotrigine (sauf pour le QI non verbal). Une réduction moyenne ajustée de 9,7 points de QI global est observée chez les enfants exposés *in utero* à des doses de valproate supérieures à 800 mg par rapport au groupe contrôle (p < 0,010). Pour des expositions au valproate à des doses inférieures ou égales à 800 mg/j (n = 21), la diminution de QI global n'atteint plus la significativité statistique (p = 0,09), mais reste statistiquement significative pour le QI verbal, par comparaison au groupe contrôle et à la carbamazépine. Pour ces doses de valproate et par comparaison à la carbamazépine, seul le QI non verbal est statistiquement diminué et par comparaison à la lamotrigine, seul le QI spatial est statistiquement diminué. Les auteurs précisent que ces résultats vont dans le sens d'une relation effet-dose.
- ◆ **Carbamazépine** : par comparaison au groupe contrôle, l'exposition *in utero* à la carbamazépine n'affecte pas les scores de QI global, non verbal et spatial, mais entraîne une diminution statistiquement significative de 4,2 point de QI verbal. Les auteurs ne rapportent pas de relation effet-dose entre l'exposition *in utero* à la carbamazépine et les scores QI.
- ◆ **Lamotrigine** : l'exposition *in utero* à la lamotrigine n'a pas entraîné de diminution statistiquement significative des scores de QI global, verbal, non verbal et spatial par comparaison au groupe contrôle. Les auteurs ne rapportent pas de relation effet-dose entre l'exposition *in utero* à la lamotrigine et les scores QI.

QI < 85

- ◆ **Valproate** : le risque d'avoir un QI inférieur à 85 (moyenne moins 1 écart type) est statistiquement supérieur chez les enfants exposés *in utero* à des doses de valproate supérieures à 800 mg/j par comparaison au groupe contrôle (RRa = 8,6 [3,1 - 18,8]). Cet excès de risque n'atteint plus la significativité statistique pour les doses de valproate inférieures ou égales à 800 mg/j (RRa = 2,4 [0,3 - 14,0]).

- ◆ **Carbamazépine** : la proportion d'enfants ayant un QI inférieur à 85 est statistiquement augmentée chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport au groupe contrôle, avec un RRa = 3,5 [1,1 - 10,2].
- ◆ **Lamotrigine** : l'analyse n'a pas montré d'association entre l'exposition *in utero* à la lamotrigine et le risque d'avoir un QI inférieur à 85.

Soutien scolaire

- ◆ **Valproate** : à l'âge de 6 ans un besoin accru en soutien scolaire est observé chez les enfants exposés *in utero* au valproate, quelle que soit la dose, par comparaison au groupe contrôle (15/59 soit 19 %, atteignant 37 % chez les enfants dont les mères ont été traitées avec des doses supérieures à 800 mg [11/30], avec des estimations de risque variant entre 6 et 10).
- ◆ **Carbamazépine** : le besoin en soutien scolaire chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine est augmenté de manière non statistiquement significative par rapport au groupe contrôle (estimations de risque de l'ordre de 3).
- ◆ **Lamotrigine** : aucune différence n'est constatée entre les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine et les enfants du groupe contrôle (avec des estimations de risque égales à 1).

REGISTRE ÉPILEPSIE & GROSSESSE DU ROYAUME-UNI (UKEPR, VOLET IRLANDE)

CUMMINGS *et al.*, 2011. Étude de cohorte composée d'enfants de moins de 8 ans, nés dans le nord de l'Irlande, nés de femmes enceintes ou prévoyant une grossesse, incluses dans le registre UK Epilepsy and Pregnancy Register (1996 - 2004). Les enfants nés avant 35 SA ont été exclus de l'analyse. L'étude compare 142 enfants nés de mère épileptiques traitées par antiépileptique en monothérapie, à un groupe contrôle constitué de 44 enfants nés en bonne santé de mères n'ayant pas pris de médicaments au cours de la grossesse. Les évaluations ont été conduites en aveugle en termes d'exposition, en utilisant les échelles d'évaluation physique et neurodéveloppementale suivantes, selon l'âge des enfants :

[1] SD : standard deviation

[2] 7 phénytoïne ; 2 topiramate ; 2 gabapentine ; 1 vigabatrin ; 1 oxcarbazépine

- ◆ Bayley Scale of Infant Development, pour les enfants de 3,5 ans et moins (n = 109) ;
- ◆ Griffiths Scale of Infant Development, pour les enfants de plus de 3,5 ans (n = 77).

Les résultats ont été initialement classés en 4 catégories : "retard significatif" (score obtenu ≥ 2 SD inférieur à la moyenne) ; "retard modéré" (score $\geq 1 - < 2$ SD par rapport à la moyenne) ; "normal" (moyenne ± 1 SD) ; "accélééré" (≥ 1 SD par rapport à la moyenne). Finalement, les enfants ont été répartis en 2 groupes : retard significatif + retard modéré, développement "normal" + "accélééré".

Les 186 enfants inclus sont nés de 108 femmes (le taux de recrutement chez les femmes traitées par antiépileptiques est de 58 %), parmi lesquels :

- ◆ 58 enfants (31,2%) nés de 45 femmes exposées au valproate ;
- ◆ 49 enfants (26,3%) nés de 37 femmes exposées à la carbamazépine ;
- ◆ 35 enfants (18,8%) nés de 26 femmes exposées à la lamotrigine ;
- ◆ 44 enfants (23,7%) nés de femmes non exposées aux antiépileptiques.

Les groupes de femmes exposées aux différents antiépilep-

tiques ne sont pas statistiquement différents en termes de statut socio-économique ($p = 0,093$). Le niveau d'éducation des parents exposés au valproate est inférieur à celui des parents exposés aux autres antiépileptiques. Les enfants du groupe contrôle sont statistiquement plus âgés au moment de l'évaluation, mais les paramètres anthropométriques à la naissance ne sont pas statistiquement différents (poids, taille et périmètre crânien). Les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques ont, en moyenne, été évalués vers l'âge de 3 ans, tandis que les enfants non exposés vers l'âge de 4 ans en moyenne. On note une tendance pour un taux de prématurité supérieur dans le groupe d'enfants exposés aux antiépileptiques par rapport au groupe contrôle.

Après ajustement sur l'âge et le sexe de l'enfant et le statut socio-économique, les enfants exposés *in utero* au valproate (ORa = 26,1 [4,9 - 139]) ou à la carbamazépine (ORa = 7,7 [1,4 - 43,1]) ont un risque accru de retard de performance (scores inférieurs à la moyenne moins un écart type), par rapport aux enfants non exposés. Les performances des enfants du groupe lamotrigine sont comparables à celles du groupe contrôle (ORa = 1,1 [0,1 - 13,7]).

	n	Retard significatif ou modéré	Développement "normal" ou "accélééré"	ORa (IC 95%)
Non épileptique non traitée	44	2 (5 %)	42 (95 %)	Référence
Valproate monothérapie	58	23 (40 %)	35 (60 %)	26,1 [4,9 - 139]
Carbamazépine monothérapie	49	10 (20 %)	39 (80 %)	7,7 [1,4 - 43,1]
Lamotrigine monothérapie	35	1 (3 %)	34 (97 %)	1,1 [0,1 - 13,7]

Les analyses univariées montrent que l'exposition *in utero* au valproate ou à la carbamazépine, l'âge à l'évaluation, le poids de naissance, le sexe, le statut socio-économique, le niveau éducationnel maternel, la fréquence des crises pendant la grossesse (≥ 5 crises généralisées tonico-cloniques) et la durée d'allaitement ont une association significative avec le neuro-développement de l'enfant. Ces paramètres ont été intégrés dans une analyse multivariée. Il ressort que l'exposition *in utero* au valproate (ORa = 26,1 [4,9 - 139]) ou à la carbamazépine (ORa = 7,7 [1,4 - 43,1]) (mais pas à la lamotrigine [ORa = 1,1 [0,1 - 13,7]]) impactent négativement le neuro-développement de l'enfant. Les autres facteurs ayant un impact significatif sont l'âge, le sexe et le statut socio-économique, mais dans une moindre mesure.

REGISTRE GROSSESSE AUSTRALIEN (APR)

Les femmes et leurs enfants ont été recrutés au sein du registre grossesse australien pour les femmes épileptiques. Sont éligibles les enfants nés sans malformation et ayant entre 6 et 8 ans sur la période d'étude 2007 - 2009 (NADEBAUM *et al.*, 2011). Etude prospective portant sur 102 enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques (62 % de la population éligible), nés de 91 mères épileptiques. L'objectif principal était d'évaluer l'impact d'une exposition prénatale au valproate ou à une polythérapie sur les capacités cognitives des enfants. L'évaluation a été réalisée en aveugle concernant les traitements antiépileptiques, *via* le :

- ◆ Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF) pour l'évaluation du langage, le score moyen étant à 100 ;
- ◆ Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV) pour l'évaluation du QI de l'enfant ;
- ◆ Wechsler Abbreviated Scale for Intelligence (WASI) pour l'évaluation du QI maternel.

Parmi les 102 enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques, 68 ont été exposés en monothérapie (dont 34 à la carbamazépine, 23 au valproate, 9 à la lamotrigine, 1 au topiramate et 1 à la gabapentine) et 34 en polythérapie (dont 15 incluant du valproate). L'âge moyen des enfants lors des examens est de 7,4 ans.

Les mères traitées par valproate en polythérapie ont un niveau socioéconomique et un QI statistiquement inférieurs à celles des mères des autres groupes. De telles différences n'étant pas rapportées entre les autres groupes de traitement.

S'agissant des évaluations du langage, il a été rapporté un retard :

- ◆ sévère (score ≤ 70) chez 11 enfants testés (10,8 %) ;
- ◆ modéré (score 71 - 77) chez 8 enfants testés (7,8 %) ;
- ◆ léger (score 78 - 85) chez 9 enfants testés (8,8 %).

La répartition des retards de langage suivant le traitement est rapportée dans le tableau ci-après, avec en plus, un cas additionnel de trouble sévère chez l'enfant exposé *in utero* au topiramate. En

comparant la fréquence de survenue de retards du langage chez les enfants exposés avec la fréquence attendue en population générale (16 %), les auteurs rapportent :

- ◆ une augmentation statistiquement significative chez les enfants exposés *in utero* au valproate en polythérapie (60 %) ;
- ◆ un doublement de la fréquence chez les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie, sans atteindre la significativité statistique ($p = 0,062$) ;
- ◆ aucune différence statistiquement significative pour les autres groupes de traitement (carbamazépine, lamotrigine et polythérapie sans valproate).

Les scores du test de langage des enfants exposés à la lamotrigine ($p = 0,174$) ou à la carbamazépine ($p = 0,73$) ne sont pas statistiquement différents des scores attendus (moyenne de 100). *A contrario*, les enfants exposés *in utero* au valproate (mono- et polythérapie) ont un score significativement inférieur ($91,5 \pm 17,0$; $p = 0,026$) au score attendu, avec une diminution encore plus marquée pour les enfants exposés au valproate en polythérapie ($73,4 \pm 22,3$; $p < 0,001$). Chez les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie, une diminution statistiquement

significative du score de langage est rapportée par comparaison au groupe lamotrigine ($p = 0,025$), mais pas par rapport au groupe carbamazépine ($p = 0,122$). Une corrélation négative est rapportée entre la dose de valproate (mono ou polythérapie) au 1^{er} trimestre de grossesse et les scores de langage obtenus. Des corrélations négatives, mais non statistiquement significatives ont été observées entre les scores de langage et la dose de valproate au 3^{ème} trimestre, ainsi qu'avec la dose moyenne sur l'intégralité de la grossesse. À noter que la dose de valproate au 1^{er} trimestre de grossesse est supérieure dans le groupe valproate en polythérapie (1527 ± 654 mg/j) que dans le groupe valproate en monothérapie (952 ± 997 mg/j).

Enfin, les auteurs rapportent que la dose de valproate administrée au premier trimestre est significativement prédictive des scores de langage, après ajustement sur la polythérapie, le QI maternel, le niveau socioéconomique, le tabagisme, le type d'épilepsie et les crises au cours de la grossesse. Ils retrouvent une association statistiquement significative entre les troubles du langage et le QI maternel, mais non significative avec les autres paramètres prédictifs. En outre, 27 % des enfants exposés *in utero* au valproate ont des troubles des apprentissages.

	n	Troubles du langage sévère (%)	Troubles du langage modéré (%)	Troubles du langage léger (%)	Total (%)
Monothérapie					
Carbamazépine	34	2 (5,9 %)	2 (5,9 %)	2 (5,9 %)	6 (17,6 %)
Valproate	23	2 (8,7 %)	1 (4,3 %)	4 (17,3 %)	7 (30,4 %)
Lamotrigine	9	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Polythérapie					
Incluant Valproate	15	6 (40 %)	1 (6,7 %)	2 (13,3 %)	9 (60 %)
Excluant Valproate	19	0 (0 %)	4 (21,1 %)	0 (0 %)	4 (21,1 %)
Attendu (population générale)		2,0 %	4,0 %	10 %	16 %

MÉTA-ANALYSE

BROMLEY *et al.*, 2014 ont réalisé des méta-analyses afin d'évaluer les effets d'une exposition prénatale aux médicaments antiépileptiques couramment prescrits sur le développement neurologique de l'enfant. Pour ce faire, les auteurs ont effectué des recherches dans le registre spécialisé du groupe Cochrane sur l'épilepsie (mai 2014), le registre Cochrane des essais contrôlés (CENTRAL) dans La Bibliothèque Cochrane (2014, numéro 4), MEDLINE (via Ovid) (de 1946 à mai 2014), EMBASE (mai 2014), Pharmline (mai 2014) et Reprotox (mai 2014). Aucune restriction de langue n'a été appliquée. Les résumés de congrès des cinq dernières années ont été examinés, et les références bibliographiques des études incluses.

Ont été sélectionnés pour l'inclusion des études prospectives contrôlées en cohortes, des études de cohortes exposées dans les registres de grossesses et des essais contrôlés randomisés. Les participants étaient des femmes atteintes d'épilepsie prenant des médicaments antiépileptiques ; les deux groupes témoins étaient composés de femmes non épileptiques, d'une part, et d'autre part de femmes épileptiques qui ne prenaient pas d'antiépileptiques

pendant leur grossesse. Trois auteurs ont sélectionné indépendamment les études à inclure. Cinq auteurs ont extrait les données et évalué le risque de biais. Le critère d'évaluation principal était le fonctionnement cognitif global. Les critères d'évaluation secondaires incluaient les déficits dans des domaines cognitifs spécifiques ou la prévalence de troubles du développement neurologique. La revue a inclus 28 études : 22 études de cohortes prospectives, ainsi que six études de registres. La qualité des études était variable. Les études récentes tendaient à être de plus grande taille et rapportaient les résultats individuels des antiépileptiques sur la base d'évaluations en aveugle, ce qui traduit une meilleure qualité méthodologique.

- ◆ **Lamotrigine** : seulement 3 études correspondaient aux critères d'inclusion : BROMLEY 2010, CUMMINGS 2011, RIHTMAN 2013. En raison de méthodologies et de présentation des données différentes, la réalisation d'une méta-analyse n'a pas été possible.
- ◆ **Carbamazépine** : le quotient de développement (QD) était plus bas chez les enfants exposés à la carbamazépine (CBZ) ($n = 50$) que chez ceux nés de femmes non épileptiques ($n = 79$) (différence moyenne [DM] -5,58 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -10,83 à -0,34, $p = 0,04$). Le QD des enfants exposés à la

carbamazépine (n = 163) était également plus bas que celui des enfants de femmes épileptiques non traitées (n = 58) [DM -7,22, IC à 95 % de -12,76 à -1,67, p = 0,01]. Une analyse plus poussée, utilisant un modèle à effets aléatoires, a indiqué que ces résultats étaient dus à une variabilité au sein des études et qu'il n'y avait pas d'association significative avec la carbamazépine. Le quotient intellectuel (QI) des enfants plus âgés exposés à la carbamazépine (n = 150) n'était pas inférieur à celui des enfants nés de femmes non épileptiques (n = 552) [DM -0,03, IC à 95 % de -3,08 à 3,01, p = 0,98]. De même, les enfants exposés à la carbamazépine (n = 163) n'avaient pas un moins bon QI que ceux de femmes épileptiques non traitées (n = 87) [DM 1,84, IC à 95 % de -2,13 à 5,80, p = 0,36].

◆ **Valproate** : le QD des enfants exposés au valproate de sodium (VPA) (n = 123) était inférieur à celui des enfants de femmes épileptiques non traitées (n = 58) [DM -8,72, IC à 95 % de -14,31 à -3,14, p = 0,002]. Le QI de ces enfants (n = 76) était inférieur à celui des enfants nés de femmes non épileptiques (n = 552) [DM -8,94, IC à 95 % de -11,96 à -5,92, p < 0,00001]. Les enfants exposés au VPA (n = 89) avaient également un QI plus bas que ceux nés de femmes épileptiques non traitées (n = 87) [DM -8,17, IC à 95 % de -12,80 à -3,55, p = 0,0005].

Comparaison entre les antiépileptiques

Chez les jeunes enfants il n'est pas trouvé pas de différence significative de QD entre les enfants exposés à la carbamazépine (n = 210) et au valproate (n = 160) [DM 4,16, IC à 95 % de -0,21 à 8,54, p = 0,06]. Toutefois, le QI des enfants exposés au valproate (n = 112) était significativement plus bas que celui des enfants exposés à la carbamazépine (n = 191) [DM 8,69, IC à 95 % de 5,51 à 11,87, p < 0,00001]. Le QI des enfants exposés à la carbamazépine (n = 78) n'était pas significativement différent de celui des enfants exposés à la lamotrigine (n = 84) [DM -1,62, IC à 95 % de -5,44 à 2,21, p = 0,41]. Il n'y avait pas de différence significative entre le QD des enfants exposés à la carbamazépine (n = 172) et celui des enfants exposés à la phénytoïne (n = 87) [DM 3,02, IC à 95 % de -2,41 à 8,46, p = 0,28]. Le quotient intellectuel (QI) des enfants exposés à la carbamazépine (n = 150) n'était pas différent

de celui des enfants exposés à la phénytoïne (n = 45) [DM -3,30, IC à 95 % de -7,91 à 1,30, p = 0,16]. Le QI des enfants exposés au valproate (n = 74) était significativement plus bas que celui des enfants exposés à la lamotrigine (n = 84) [DM -10,80, IC à 95 % de -14,42 à -7,17, p < 0,00001]. Le QD des enfants exposés à la phénytoïne (n = 80) était plus élevé que chez ceux exposés au valproate (n = 108) [DM 7,04, IC à 95 % de 0,44 à 13,65, p = 0,04]. De même, le QI des enfants exposés à la phénytoïne (n = 45) était plus élevé que celui des enfants exposés au valproate (n = 61) [DM 9,25, IC à 95 % de 4,78 à 13,72, p < 0,00001]. Un rapport dose-effet a été rapporté pour le valproate de sodium dans six études, les doses élevées (800 à 1000 mg par jour ou plus) étant associées à un moins bon développement cognitif des enfants. Nous n'avons identifié aucune preuve convaincante d'un rapport dose-effet pour la carbamazépine, la phénytoïne ou la lamotrigine. Des études non incluses dans la méta-analyse ont été rapportées de façon narrative, la plupart allant dans le sens des conclusions des méta-analyses.

Conclusions des auteurs :

L'observation la plus importante est la baisse du QI dans le groupe exposé au valproate, qui est suffisante pour affecter les performances éducatives et les possibilités professionnelles ultérieures de ces enfants. Le valproate est pourtant le médicament le plus efficace pour contrôler les crises chez certaines femmes. Il importe, pour prendre une décision de traitement bien informée, que les femmes soient conseillées de façon détaillée sur ces risques au début du traitement et lorsqu'elles souhaitent concevoir. Les données disponibles sur les nouveaux médicaments antiépileptiques, dont certains sont couramment prescrits, ne sont pas suffisantes et des recherches supplémentaires sont nécessaires. La plupart des femmes atteintes d'épilepsie ont cependant intérêt à poursuivre leur traitement médicamenteux pendant la grossesse car les crises incontrôlées comportent également un risque pour elles.

En termes de retard de développement, les résultats suivants sont obtenus :

Critère	VPA : n/N (%)	Comparateur		Etude(s) incluse(s)	Estimation de risque (RR)
		Type	n/N (%)		
QD < 1 SD	12/52 (23 %)	CBZ	17/62 (27 %)	THOMAS <i>et al.</i> , 2008	CBZ vs VPA : RR = 0,83 [0,62 ; 1,12]
	12/29 (41 %)		15/48 (31 %)	MEADOR <i>et al.</i> , 2009	
	29/71 (41 %)		30/101 (30 %)	JACKSON <i>et al.</i> , 2013	
	8/49 (16 %)	PHE	17/42 (40 %)	THOMAS <i>et al.</i> , 2008	PHE vs VPA : RR = 1,40 [0,91 ; 2,15]
	29/71 (41 %)		11/29 (38 %)	MEADOR <i>et al.</i> , 2009	
QI < 1 SD	10/25 (40 %)	Non épileptique non traitée	5/211 (2,4 %)	BROMLEY <i>et al.</i> , 2010	VPA vs témoins : RR = 16,88 [6,27 ; 45,44]
	10/25 (40 %)	Épileptique non traitée	1/25 (4 %)	BROMLEY <i>et al.</i> , 2010	VPA vs témoins : RR = 10,33 [2,05 ; 52,01]
	5/13 (38 %)		0/13 (0 %)	ERIKSSON <i>et al.</i> , 2005	
	10/25 (40 %)	CBZ	2/17 (12 %)	BROMLEY <i>et al.</i> , 2010	CBZ vs VPA : RR = 0,40 (0,19 - 0,83)
	8/49 (16 %)		5/61 (8 %)	MEADOR <i>et al.</i> , 2009	
	5/13 (38 %)		2/13 (15 %)	ERIKSSON <i>et al.</i> , 2005	
	10/25 (40 %)	LTG	1/9 (11 %)	BROMLEY <i>et al.</i> , 2010	VPA vs LTG : RR = 4,87 [1,50 ; 15,78]
	8/49 (16 %)		2/74 (3 %)	MEADOR <i>et al.</i> , 2013	

CENTRE DE RÉFÉRENCE DES AGENTS TÉRATOGENES (CRAT)

Sur le site internet du CRAT il est précisé que le QI verbal est réduit d'une dizaine de points en moyenne chez les enfants exposés *in utero*, en mono ou polythérapie, et suivis jusqu'à l'âge de 10 ans environ :

- ◆ 20 à 40% des enfants ont un QI verbal < 80 ;
- ◆ Le recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique est 2 à 6 fois plus fréquent chez ces enfants.

AUTRES TROUBLES

Le QI est le paramètre ayant été le plus étudié et avec le plus grand effectif. Néanmoins, d'autres troubles ont été rapportés, chez les enfants exposés *in utero* au valproate, tels que :

- ◆ impact sur les fonctions exécutives (ERIKSSON *et al.*, 2005 et MEADOR *et al.*, 2013 avec des résultats pouvant être contradictoires suivant les tests utilisés) ;
- ◆ impact sur les fonctions mnésiques (VINTEN *et al.*, 2005 et MEADOR *et al.*, 2013) ;
- ◆ l'augmentation de la fréquence de recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique (ADAB *et al.*, 2001 et DEAN *et al.*, 2002).

Conclusion du GT du 11/03/2014

En conclusion, en l'état actuel des connaissances, il existe des données solides montrant une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate, avec notamment un QI diminué chez ces enfants (d'environ 10 points) par rapport aux enfants non exposés aux antiépileptiques ou exposés aux autres antiépileptiques étudiés (et cela même après ajustement sur les facteurs de confusion pertinents).

Conséquences comportementales (notamment trouble du déficit de l'attention / hyperactivité) (adapté du GT du 11/03/2014)

Les données actuellement disponibles sur les troubles comportementaux de type déficit de l'attention / hyperactivité sont également issues de l'étude multicentrique NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs) (COHEN *et al.*, 2011 et 2013). Il convient de noter que dans cette étude, seules des échelles comportementales ont été utilisées (complétées par les parents ou les enseignants), sans qu'aucune évaluation clinique n'ait été réalisée. D'autre part, dans cette étude, seuls 2 des 3 sous types d'hyperactivité ont été étudiés (le type mixte et le

type à inattention prédominante ; le type hyperactivité/impulsivité prédominante n'ayant pas été étudié). Ainsi, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure quant au risque d'hyperactivité / déficit de l'attention chez les enfants exposés *in utero* au valproate. Ainsi, il apparaît que des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Conclusions générales sur le risque neuro-développemental (adapté du GT du 11/03/2014)

- ◆ L'existence de troubles neurodéveloppementaux (notamment une diminution du QI et une incidence plus élevée de troubles envahissants du développement) chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque est avérée ; le niveau de preuve quant au risque d'hyperactivité / déficit de l'attention est moindre par rapport à l'impact sur le QI et les troubles envahissants du développement ;
- ◆ la période à risque est l'ensemble de la grossesse (aucune période d'exposition pendant la grossesse n'est moins à risque que les autres) ;
- ◆ aucune dose sans effet n'a été identifiée ;
- ◆ ces troubles sont extrêmement sévères et peuvent entraîner un handicap scolaire et professionnel pour l'enfant.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ◆ **ADAB N., KINI U., VINTEN J., AYRES J., BAKER G., CLAYTON-SMITH J., et al.**
The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, vol. 75, p. 1575-1583.
- ◆ **AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM), CAISSE NATIONALE DE L'ASSURANCE MALADIE (CNAM).**
Risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France. Étude de cohorte à partir des données du SNDS, juin 2018.
- ◆ **AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM), CAISSE NATIONALE DE L'ASSURANCE MALADIE (CNAM).**
Exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France. Rapport. Juillet 2017.
- ◆ **ARKILO D., HANNA J., DICKENS D., JUSTESSEN L., BRUNN J., GARLAND S., et al.**
Pregnancy and neurodevelopmental outcomes with *in utero* antiepileptic agent exposure. A pilot study. *Eur J Paediatr Neurol.*, 2015, vol. 19, p. 37-40.
- ◆ **ARPINO C., BRESCIANINI S., ROBERT E., CASTILLA E.E., COCCHI G., CORNEL M.C., DE VIGAN C., LANCASTER P.A., MERLOB P., SUMIYOSHI Y., ZAMPINO G., RENZI C., ROSANO A., MASTROIACOVO P.**
Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia*, 2000, vol. 41(11), p. 1436-1443.
- ◆ **ARTAMA M., AUVINEN A., RAUDASKOSKI T., ISOJÄRVI I., ISOJÄRVI J.**
Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*, 2005, vol. 64(11), p.1874-1878.
- ◆ **BAKER G.A., BROMLEY R.L., BRIGGS M., CHEYNE C.P., COHEN M.J., GARCÍA-FIÑANA M., et al.**
IQ at 6 years after *in utero* exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*, 2015, vol. 84(4), p.382-390.
- ◆ **BATTINO D., BINELLI S., CACCAMO M.L., CANEVINI M.P., CANGER R., COMO M.L., et al.**
Malformations in offspring of 305 epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand*, 1992, vol. 85(3), p. 204-207.
- ◆ **BEHR C., GOLTZENE M.A., KOSMALSKI G., HIRSCH E., RYVLIN P.**
Epidemiology of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*, 2016, vol. 172(1), p. 27-36.
- ◆ **BERTOLLINI R., KALLEN B., MASTROIACOVO P., ROBERT E.**
Anticonvulsant drugs in monotherapy. Effect on the fetus. *Eur J Epidemiol*, 1987, vol. 3(2), p. 164-171.
- ◆ **BROMLEY R.L., MAWER G., LOVE J., KELLY J., PURDY L., MCEWAN L., et al.**
Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*, 2010, vol. 51(10), p. 2058-2065.
- ◆ **BROMLEY R.L., MAWER G.E., BRIGGS M., CHEYNE C., CLAYTON-SMITH J., GARCÍA-FIÑANA M., et al.**
The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, vol. 84(6), p. 637-643.
- ◆ **BROMLEY R., WESTON J., ADAB N., GREENHALGH J., SANNITI A., MCKAY A.J., et al.**
Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, Issue 10. Art. N°: CD010236.
- ◆ **BROMLEY R.L., CALDERBANK R., CHEYNE C.P., ROONEY C., TRAYNER P., CLAYTON-SMITH J., et al.**
Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*, 2016, vol. 87(18), p. 1943-1953.
- ◆ **CAMPBELL E., DEVENNEY E., MORROW J., RUSSELL A., SMITHSON W.H., PARSONS L., et al.**
Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Epilepsia*, 2013, vol. 54(1), p. 165-171.
- ◆ **CAMPBELL E., KENNEDY F., RUSSELL A., SMITHSON W.H., PARSONS L., MORRISON P.J. et al.**
Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, vol. 85(9), p. 1029-1034.
- ◆ **CASTILLA-PUENTES R., FORD L., MANERA L., KWARTA R.F. JR, ASCHER S., LI Q.**
Topiramate monotherapy use in women with and without epilepsy: pregnancy and neonatal outcomes. *Epilepsy Res.*, 2014, vol. 108(4), p. 717-724.
- ◆ **CHRISTENSEN J., GRØNBORG T.K., SØRENSEN M.J., SCHENDEL D., PARNER E.T., PEDERSEN L.H., VESTERGAARD M.**
Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 2013, vol. 309(16), p. 1696-1703.

- ◆ **COHEN M.J., MEADOR K.J., BROWNING N., BAKER G.A., CLAYTON-SMITH J., KALAYJIAN L.A., KANNER A., LIPORACE J.D., PENNELL P.B., PRIVITERA M., LORING D.W.**
Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*, 2011, vol. 22(2), p.240-246.
- ◆ **COHEN M.J., MEADOR K.J., BROWNING N., MAY R., BAKER G.A., CLAYTON-SMITH J., et al.**
Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*, 2013, vol. 29(2), p.308-315.
- ◆ **CUMMINGS C., STEWART M., STEVENSON M., MORROW J., NELSON J.**
Neurodevelopment of children exposed *in utero* to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*, 2011, vol. 96(7), p.643-647.
- ◆ **CUNNINGTON M.C., WEIL J.G., MESSENHEIMER J.A., FERBER S., YERBY M., TENNIS P.**
Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology*, 2011, vol. 76(21), p. 1817-1823.
- ◆ **DEAN J.C., HAILEY H., MOORE S.J., LLOYD D.J., TURNPENNY P.D., LITTLE J.**
Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet*, 2002, vol. 39(4), p. 251-259.
- ◆ **DESHMUKH U., ADAMS J., MACKLIN E.A., DHILLON R., MCCARTHY K.D., DWORETZKY B., KLEIN A., HOLMES L.B.**
Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol*, 2016 Mar-Apr, vol. 54, p. 5-14.
- ◆ **DOLK H., WANG H., LOANE M., MORRIS J., GARNE E., ADDOR M.C., et al.**
Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology*, 2016, vol. 86, p. 1716-1725.
- ◆ **D'SOUZA S.W., ROBERTSON I.G., DONNAI D., MAWER G.**
Fetal phenytoin exposure, hypoplastic nails, and jitteriness. *Arch Dis Child*, 1991, vol. 66(3), p. 320-324.
- ◆ **ELEFANT E., ASSARI F., COURNOT M.P., VAUZELLE-GARDIER C.**
Antiépileptiques et grossesse. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique. *Collège national des gynécologues et obstétriciens français*, Tome XXXI - 2007.
- ◆ **ERIKSSON K., VIINIKAINEN K., MÖNKKÖNEN A., ÄIKIÄ M., NIEMINEN P., HEINONEN S., KÄLVIÄINEN R.**
Children exposed to valproate *in utero* - population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res*, 2005, vol. 65(3), p. 189-200.
- ◆ **FEDRICK J.**
Epilepsy and Pregnancy: A Report from the Oxford Record Linkage Study. *BMJ*, 1973, vol. 2, p. 442-448.
- ◆ **FORSBERG L., WIDE K., KÄLLÉN B.**
School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs in utero—a population-based study. *Epilepsia*, 2011, vol. 52(2), p. 364-369.
- ◆ **FUJII H., GOEL A., BERNARD N., PISTELLI A., YATES L.M., STEPHENS S., HAN J.Y., MATSUI D., ETWELL F., EINARSON T.R., KOREN G., EINARSON A.**
Pregnancy outcomes following gabapentin use: Results of a prospective comparative cohort study. *Neurology*, 2013, vol. 80, p. 1565-1570.
- ◆ **FUZIER R., SERRES I., GUITTON E., LAPEYRE-MESTRE M., MONTASTRUC J.L.,**
French Network of Pharmacovigilance Centres. Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin: a review of the French pharmacovigilance database. *Drug Saf*, 2013, vol. 36(1), p.55-62.
- ◆ **GAILY E., KANTOLA-SORSA E., GRANSTROM M.L.**
Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr*, 1988, vol. 113, p. 677-684.
- ◆ **GAILY E., KANTOLA-SORSA E., GRANSTRÖM M.L.**
Specific cognitive dysfunction in children with epileptic mothers. *Dev Med Child Neurol*, 1990, vol. 32(5), p. 403-414.
- ◆ **GAILY E., KANTOLA-SORSA E., HIILESMÄÄ V., ISOAHO M., MATILA R., KOTILA M., et al.**
Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*, 2004, vol. 62(1), p. 28-32.
- ◆ **GILBOA S.M., BROUSSARD C.S., DEVINE O.J., DUWE K.N., FLAK A.L., BOULET S.L., et al.**
Influencing clinical practice regarding the use of antiepileptic medications during pregnancy: modeling the potential impact on the prevalences of spina bifida and cleft palate in the United States. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2011, vol. 157C(3), p. 234-246.
- ◆ **GLADSTONE D.J., BOLOGA M., MAGUIRE C., PASTUSZAK A., KOREN G.**
Course of pregnancy and fetal outcome following maternal exposure to carbamazepine and phenytoin: a prospective study. *Reprod Toxicol*, 1992, vol. 6(3), p. 257-261.
- ◆ **GOPINATH N., MUNEEER A.K., UNNIKRISHNAN S., VARMA R.P., THOMAS S.V.**
Children (10-12 years age) of women with epilepsy have lower intelligence, attention and memory: Observations from a prospective cohort case control study. *Epilepsy Res*, 2015, vol. 117, p. 58-62.
- ◆ **GREEN M.W., SEEGER J.D., PETERSON C., BHATTACHARYYA A.**
Utilization of topiramate during pregnancy and risk of birth defects. *Headache*, 2012, vol. 52(7), p. 1070-1084.
- ◆ **GUTTUSO T. JR, ROBINSON L.K., AMANKWAH K.S.**
Gabapentin use in hyperemesis gravidarum: a pilot study. *Early Hum Dev*, 2010, vol. 86, p. 65-66.
- ◆ **HERNÁNDEZ-DÍAZ S., WERLER M.M., WALKER A.M., MITCHELL A.A.**
Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol*, 2001, vol. 153(10), p. 961-968.
- ◆ **HERNÁNDEZ-DÍAZ S., SMITH C.R., WYSZYNSKI D.F., HOLMES L.B.**
Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2007, vol. 79, p. 357.
- ◆ **HERNÁNDEZ-DÍAZ S., MITTENDORF R., HOLMES L.B.**
Comparative safety of topiramate during pregnancy. *Birth Defects Research (Part A)*, 2010, vol. 88, p. 408.

- ◆ **HERNÁNDEZ-DÍAZ S., SMITH C.R., SHEN A., MITTENDORF R., HAUSER W.A., YERBY M., HOLMES L.B. NORTH AMERICAN AED PREGNANCY REGISTRY, NORTH AMERICAN AED PREGNANCY REGISTRY.**
Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*, 2012, vol. 78(21), p. 1692-1699.
- ◆ **HERNÁNDEZ-DÍAZ S., MITTENDORF R., SMITH C.R., HAUSER W.A., YERBY M., HOLMES L.B., NORTH AMERICAN ANTIPILEPTIC DRUG PREGNANCY REGISTRY.**
Association between topiramate and zonisamide use during pregnancy and low birth weight. *Obstet Gynecol.*, 2014, vol. 123(1), p. 21-28.
- ◆ **HERNÁNDEZ-DÍAZ S., HUYBRECHTS K.F., DESAI R.J., COHEN J.M., MOGUN H., PENNELL P.B. et al.**
Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts. A pregnancy cohort study. *Neurology*, 2018, vol. 90(4), p. e342-e351.
- ◆ **HIILESMAA V.K.**
A prospective study on maternal and fetal outcome in 139 women with epilepsy. *Academic dissertation. University of Helsinki*, 1982.
- ◆ **HOELTZENBEIN M., SUPCUN-RITZLER S., LANGTHALER M., DAUMER-HAAS C., SCHAEFER C.**
Lacosamide during pregnancy: Experience of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Reproductive Toxicology*, 2011, vol. 31, p. 255-268.
- ◆ **HOLMES L.B., HARVEY E.A., COULL B.A., HUNTINGTON K.B., KHOSHBIN S., HAVES A.M., RYAN L.M.**
The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med.*, 2001, vol. 344, p. 1132-1138.
- ◆ **HOLMES L.B., CRAIG J., TOMSON T., LANDER C., MEADOR K.J.**
International pregnancy registries for antiepileptic drug use. *Advanced studies in medicine*, 2005, vol. 5(6C), p. S585-S588.
- ◆ **HOLMES L.B., MITTENDORF R., SHEN A., SMITH C.R., HERNÁNDEZ-DÍAZ S.**
Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Archives of Neurology*, 2011, vol. 68, p. 1275-1281.
- ◆ **HUNT S., RUSSELL A., SMITHSON W.H., PARSONS L., ROBERTSON I., WADDELL R., IRWIN B., MORRISON P.J., MORROW J., CRAIG J., UK EPILEPSY AND PREGNANCY REGISTER.**
Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*, 2008, vol. 71(4), p.272-276.
- ◆ **HUNT S.J., CRAIG J.J., MORROW J.I.**
Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*, 2009, vol. 72(12), p. 1108.
- ◆ **ISOJARVI J., WILLIAMS C., DOTY P.**
Outcome of Infants with Prenatal Exposure to Lacosamide during the Clinical Development. *Epilepsia*, 2009, vol. 50 (Suppl 11), p. 263.
- ◆ **JENTINK J., DOLK H., LOANE M.A., MORRIS J.K., WELLESLEY D., GARNE E., DE JONG-VAN DEN BERG L., EUROCAT ANTIPILEPTIC STUDY WORKING GROUP.**
Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*, 2010, vol. 341, p. c6581.
- ◆ **JONES K.L., JOHNSON K.A., CHAMBER C.C.**
Pregnancy outcome in women treated with phenobarbital monotherapy - Theratology society abstracts. *Teratology*, 1992, vol. 45, p. 452-453.
- ◆ **KAAJA E., KAAJA R., HIILESMAA V.**
Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology*, 2003, vol. 60, p. 575-579.
- ◆ **KÄLLÉN B., ROBERT E., MASTROIACOVO P., MARTÍNEZ-FRÍAS M.L., CASTILLA E.E., COCCHI G.**
Anticonvulsant drugs and malformations is there a drug specificity? *Eur J Epidemiol.*, 1989, vol. 5(1), p.31-36.
- ◆ **KÄLLÉN B.**
Maternal Carbamazepine And Infant Spina Bifida. *Reprod Toxicol.*, 1994, Vol. 8(3), P. 203-205.
- ◆ **KÄLLÉN B., BORG N., REIS M.**
The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2013, vol. 6(10), p. 1221-1286.
- ◆ **KANEKO S., BATTINO D., ANDERMANN E., WADA K., KAN R., TAKEDA A. et al.**
Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.*, 1999, vol. 33(2-3), p. 145-158.
- ◆ **KELLY T.E.**
Teratogenicity of anticonvulsant drugs. III: Radiographic hand analysis of children exposed *in utero* to diphenylhydantoin. *Am J Med Genet.*, 1984, vol. 19(3), p. 445-450.
- ◆ **KILIC D., PEDERSEN H., KJAERGAARD M.I., PARNER E.T., VESTERGAARD M., SØRENSEN M.J., OLSEN J., BECH B.H., CHRISTENSEN J., PEDERSEN L.H.**
Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs- a population-based study. *Epilepsia*, 2014, vol. 55(11), p. 1714-1721.
- ◆ **KLEPEL H., DONAT H., KOPPE I.**
Untersuchungen zum pranatalen Wachstum von Kindern anfallskranker Mutter. *Psychiatr Neurol Med Psycho1*, 1986, vol. 38, p. 55-60.
- ◆ **KLEPEL H.**
Epilepsie und Schwangerschaft. *Z Arztl Fortbild*, 1988, vol. 82, p. 29-32.
- ◆ **KOCH S., LOSCHE G., JAGER-ROMAN E., et al.**
Major and minor birth malformations and anti-epileptic drugs. *Neurology*, 1992, vol. 42 (suppl. 5), p. 83-88.
- ◆ **KUHNZ W., KOCH S., JAKOB S., HARTMANN A., HELGE H., NAU H.**
Ethosuximide in epileptic women during pregnancy and lactation period. Placental transfer, serum concentrations in nursed infants and clinical status. *Br J Clin Pharmacol.*, 1984, vol. 18, p. 671-677.
- ◆ **LAWTHOM C., SMITH P.E., WILD J.M.**
In utero exposure to vigabatrin: no indication of visual field loss. *Epilepsia*, 2009, vol. 50(2), p. 318-321.
- ◆ **LEPPIK I.E., GRAM L., DEATON R., SOMMERVILLE K.W.**
Safety of tiagabine: summary of 53 trials. *Epilepsy Res.*, 1999, vol. 33(2-3), p. 235-246.

- ◆ **LINDHOUT D., HOPPENER R.J., MEINARDI H.**
Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation [of carbamazepine]. *Epilepsia*, 1984, vol. 25, p. 77-83.
- ◆ **LINDHOUT D., MEINARDI H.**
Spina bifida and in-utero exposure to valproate. *Lancet*, 1984, vol. 2, p. 396.
- ◆ **LISI A., BOTTO L.D., ROBERT-GNANSIA E., CASTILLA E.E., BAKKER M.K., BIANCA S. et al.**
Surveillance of adverse fetal effects of medications (SAFE-Med): findings from the international Clearinghouse of birth defects surveillance and research. *Reprod Toxicol*, 2010, vol. 29(4), p. 433-442.
- ◆ **MARGULIS A.V., MITCHELL A.A., GILBOA S.M., WERLER M.M., MITTLEMAN M.A., GLYNN R.J., HERNÁNDEZ-DÍAZ S., NATIONAL BIRTH DEFECTS PREVENTION STUDY.**
Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, vol. 207(5), p. 405.e1-7.
- ◆ **MAWHINNEY E., CRAIG J., MORROW J., RUSSELL A., SMITHSON W.H., PARSONS L. et al.**
Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*, 2013, vol. 80(4), p. 400-405.
- ◆ **MCVEARRY K.M., GAILLARD W.D., VANMETER J., MEADOR K.J.**
A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed *in utero* to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy Behav.*, 2009, vol. 16(4), p. 609-616.
- ◆ **MEADOR K., REYNOLDS M.W., CREAN S. et al.**
Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.*, 2008, vol. 81(1), p. 1-13.
- ◆ **MEADOR K.J., BAKER G.A., BROWNING N., CLAYTON-SMITH J., COOMBS-CANTRELL D.T., COHEN M. et al. FOR THE NEAD STUDY GROUP.**
Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *The New England Journal of Medicine*, 2009, vol. 360(16), p. 1597-1605.
- ◆ **MEADOR K.J., BAKER G.A., BROWNING N., COHEN M.J., BROMLEY R.L., CLAYTON-SMITH J. et al.**
Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology*, 2012, vol. 78(16), p. 1207-1214.
- ◆ **MEADOR K.J., BAKER G.A., BROWNING N., COHEN M.J., BROMLEY R.L., CLAYTON-SMITH J. et al.**
Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology*, 2013, vol. 12(3), p. 244-252.
- ◆ **MEDVECZKY E., PUHÓ E., CZEIZEL E.A.**
The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2004, vol. 13(7), p. 443-455.
- ◆ **MINES D., TENNIS P., CURKENDALL S.M., LI D.K., PETERSON C., ANDREWS E.B., CALINGAERT B., CHEN H., DESHPANDE G., ESPOSITO D.B., EVERAGE N., HOLICK C.N., MEYER N.M., NKHOMA E.T., QUINN S., ROTHMAN K.J., CHAN K.A.**
Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2014, vol. 23(10), p. 1017-1025.
- ◆ **MONTOURIS G.**
Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav.*, 2003, vol. 4, p. 310-317.
- ◆ **MOORE S.J., TURNPENNY P., QUINN A., GLOVER S., LLOYD D.J., MONTGOMERY T., DEAN J.C.**
A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet.*, 2000, vol. 37(7), p. 489-497.
- ◆ **MORRELL M.J.**
The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. *Epilepsia*, 1996, vol. 37 (Suppl 6), p. S34-44.
- ◆ **MORROW J., RUSSELL A., GUTHRIE E., PARSONS L., ROBERTSON I., WADDELL R. et al.**
Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, vol. 77(2), p. 193-198.
- ◆ **NADEBAUM C., ANDERSON V.A., VAJDA F., REUTENS D., BARTON S., WOOD A.**
The Australian Brain and Cognition and Antiepileptic Drugs Study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc*, 2011, vol. 17, p. 133-142.
- ◆ **NADEBAUM C., ANDERSON V.A., VAJDA F., REUTENS D.C., BARTON S., WOOD A.G.**
Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*, 2011, vol. 76(8), p. 719-726.
- ◆ **NEPPE V.M.**
Successful tiagabine monotherapy during pregnancy and lactation: clinical and serum data. *Epilepsia*, 2000, vol. 41 (Suppl 7), p. 200.
- ◆ **NULMAN I., SCOLNIK D., CHITAVAT D., FARKAS L.D., KOREN G.**
Findings in children exposed *in utero* to phenytoin and carbamazepine monotherapy: independent effects of epilepsy and medications. *Am J Med Genet.*, 1997, vol. 68(1), p.18-24.
- ◆ **OMTZIGT J.G., LOS F.J., HAGENAARS A.M., STEWART P.A., SACHS E.S., LINDHOUT D.**
Prenatal diagnosis of spina bifida aperta after first trimester valproate exposure. *Prenat Diagn*, 1992, vol. 12(11), p. 893-897.
- ◆ **OMTZIGT J.G., NAU H., LOS F.J., PIJPELS L., LINDHOUT D.**
The disposition of valproate and its metabolites in the late first trimester and early second trimester of pregnancy in maternal serum, urine, and amniotic fluid: effect of dose, co-medication, and the presence of spina bifida. *Eur J Clin Pharmacol*, 1992, vol 43, p. 381-388.

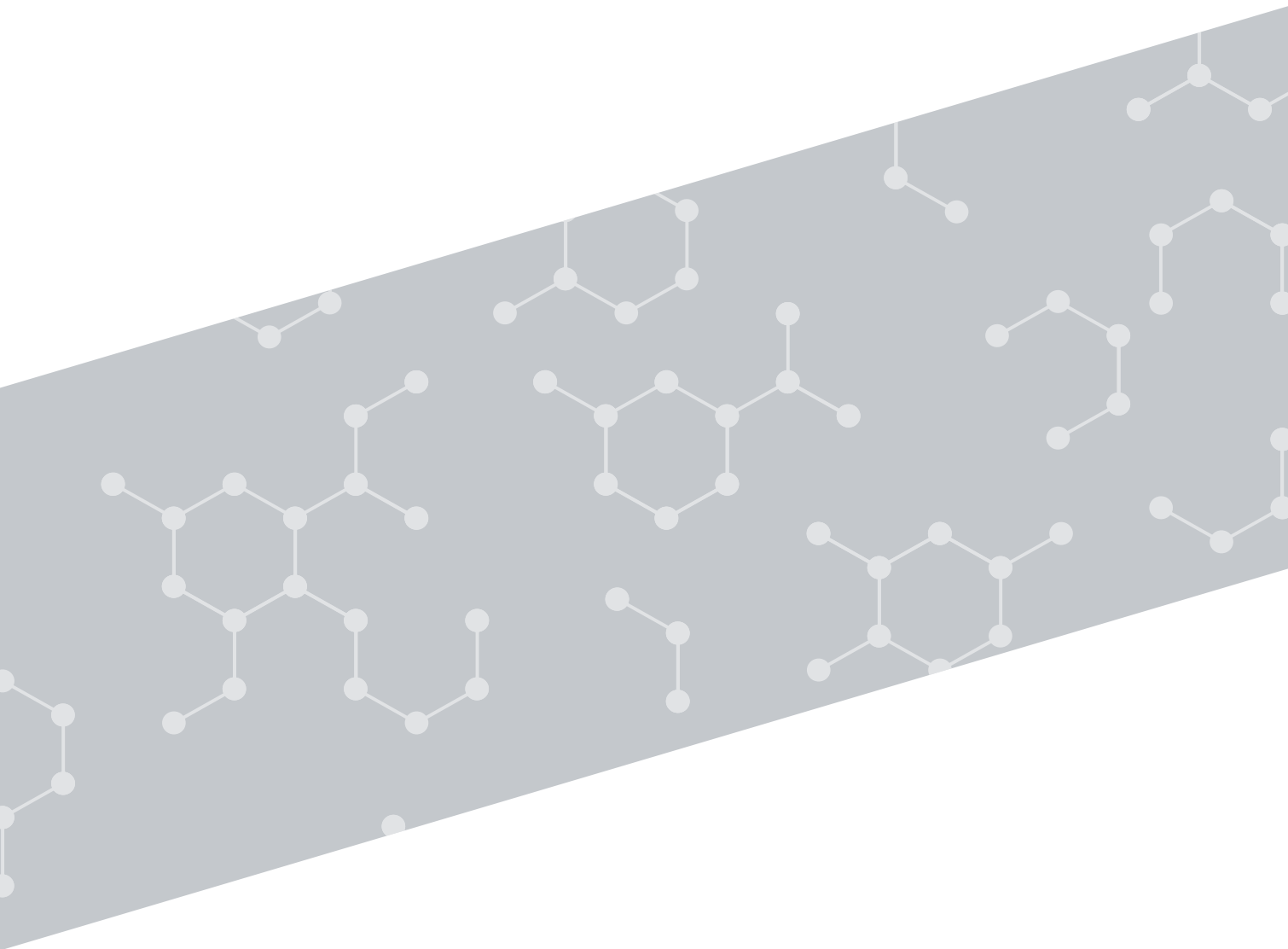
- ◆ **OMTZIGT J.G., LOS F.J., GROHBE E.D.E., et al.**
The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology*, 1992, vol. 42 (suppl 5), p. 119-125.
- ◆ **ORNOY A., COHEN E.**
Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child.*, 1996, vol. 75, p. 517-520.
- ◆ **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. *Reprod Toxicol.*, 2008, vol. 25(3), p. 388-389.
- ◆ **PATORNO E., BATEMAN B.T., HUYBRECHTS K.F., MACDONALD S.C., COHEN J.M., DESAI R.J. et al.**
Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology*, 2017, vol. 88(21), p. 2020-2025.
- ◆ **PENNELL P.B.**
Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics*, 2016, vol. 13(4), p. 811-820.
- ◆ **PUHÓ E.H., SZUNYOGH M., MÉTNEKI J., CZEIZEL A.E.**
Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J.*, 2007, vol. 44(2), p. 194-202.
- ◆ **RASALAM A.D., HAILEY H., WILLIAMS L.H.G., MOORE S.J., TURNPENNY P.D., LLOYD D.J. et al.**
Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated with autistic disorder. *Dev Med Child Neurol*, 2005, vol. 47, p. 551-555.
- ◆ **REINISCH J.M., SANDERS S.A., MORTENSEN E.L., RUBIN D.B.**
In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA*, 1995, vol. 274, p. 1518-1525.
- ◆ **RHEIMS S.**
Quoi de neuf dans la prise en charge thérapeutique des épilepsies. *Preuves & Pratiques*, 2011, vol. 58, p. 24-26.
- ◆ **RIHTMAN T., PARUSH S., ORNOY A.**
Preliminary findings of the developmental effects of *in utero* exposure to topiramate. *Reprod Toxicol.*, 2012, vol. 34(3), p. 308-311.
- ◆ **RIHTMAN T., PARUSH S., ORNOY A.**
Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol.*, 2013, vol. 41, p. 115-125.
- ◆ **ROSA F.W.**
Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med.*, 1991, vol. 324(10), p. 674-677.
- ◆ **ROVET J., COLE S., NULMAN I., SCOLNIK D., ALTMANN D., KOREN G.**
Effects of maternal epilepsy on children's neurodevelopment. *Child Neuropsychol*, 1995, vol. 1(2), p. 150-157.
- ◆ **SAMRÉN E.B., VAN DUJIN C.M., KOCH S., HIILESMAA V.K., KLEPEL H., BARDY A.H. et al.**
Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*, 1997, vol. 38(9), p. 981-990.
- ◆ **SAMRÉN E.B., VAN DUJIN C.M., CHRISTIAENS G., HOFMAN A., LINDHOUT D.**
Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol.*, 1999, vol. 46, p. 739-746.
- ◆ **SCOLNIK D., NULMAN I., ROVET J., GLADSTONE D., CZUCHTA D., GARDNER H.A. et al.**
Neurodevelopment of children exposed *in utero* to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA*, 1994, vol. 271, p. 767-770.
- ◆ **SHALLCROSS R., BROMLEY R.L., IRWIN B., BONNETT L.J., MORROW J., BAKER G.A.**
Child development following *in utero* exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*, 2011, vol. 76, p. 383-389.
- ◆ **SHALLCROSS R., BROMLEY R.L., CHEYNE C.P., GARCIA-FIÑANA M., IRWIN B., MORROW J. et al.**
In utero exposure to levetiracetam vs valproate: Development and language at 3 years of age. *Neurology*, 2014, vol. 82, p. 213-221.
- ◆ **SHANKARAN S., WOLDT E., NELSON J., BEDARD M., DELANEY-BLACK V.**
Antenatal phenobarbital therapy and neonatal outcome. II: Neurodevelopmental outcome at 36 months. *Pediatrics*, 1996, vol. 97(5), p. 649-652.
- ◆ **SHANKARAN S., PAPILE L.A., WRIGHT L.L., EHRENKRANZ R.A., MELE L., LEMONS J.A. et al.**
Neurodevelopmental outcome of premature infants after antenatal phenobarbital exposure. *Am J Obstet Gynecol.*, 2002, vol. 187(1), p. 171-177.
- ◆ **SHAPIRO S., HARTZ S.C., SISKIND V., MITCHELL A.A., SLONE D., ROSENBERG L. et al.**
Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet*, 1976, vol. 1, p. 272-275.
- ◆ **SORRI I., HERRGÅRD E., VIINIKAINEN K., PÄÄKKÖNEN A., HEINONEN S., KÄLVIÄINEN R.**
Ophthalmologic and neurologic findings in two children exposed to vigabatrin *in utero*. *Epilepsy Res.*, 2005, vol. 65(1-2), p. 117-120.
- ◆ **SPEIDEL B.D., MEADOW S.R.**
Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet*, 1972, vol. 2(7782), p. 839-843.
- ◆ **TENNIS P., CHAN K.A., CURKENDALL S.M., LI D.K., MINES D., PETERSON C. et al.**
Topiramate use during pregnancy and major congenital malformations in multiple populations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.*, 2015, vol. 103(4), p. 269-275.
- ◆ **THOMAS S.V., SUKUMARAN S., LUKOSE N., GEORGE A., SARMA P.S.**
Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*, 2007, vol. 48(12), p. 2234-40.

- ◆ **THOMAS S.V., AJAYKUMAR B., SINDHU K., FRANCIS E., NAMBOODIRI N., SIVASANKARAN S., THARAKAN J.A., SARMA P.S.**
Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatr Cardiol.*, 2008, vol. 29(3), p. 604-608.
- ◆ **THORP J.A., O'CONNOR M., JONES A.M., HOFFMAN E.L., BELDEN B.**
Does perinatal phenobarbital exposure affect developmental outcome at age 2? *American Journal of Perinatology*, 1999, vol. 16(2), p. 51-60.
- ◆ **TITZE K., KOCH S., HELGE H., LEHMKUHL U., RAUH H., STEINHAUSEN H.C.**
Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. *Dev Med Child Neurol.*, 2008, vol. 50(2), p. 117-122.
- ◆ **TOMSON T., BATTINO D., BONIZZONI E., CRAIG J., LINDHOUT D., SABERS A., PERUCCA E., VAJDA F., EURAP STUDY GROUP.**
Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.*, 2011, vol. 10, p. 609-617.
- ◆ **TOMSON T., BATTINO D.**
Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.*, 2012, vol. 11(9), p. 803-813.
- ◆ **TOMSON T., BATTINO D., PERUCCA E.**
Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.*, 2016, vol. 15, p. 210-218.
- ◆ **TOMSON T., BATTINO D., BONIZZONI E., CRAIG J., LINDHOUT D., PERUCCA E., SABERS A., VAJDA F., EURAP STUDY GROUP.**
Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.*, 2018, vol. 17(2), p. 530-538.
- ◆ **VAJDA F.J., O'BRIEN T.J., LANDER C.M., GRAHAM J., ROTEN A., EADIE M.J.**
Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia*, 2013, vol. 54(1), p. 181-186.
- ◆ **VAJDA F.J., O'BRIEN T.J., LANDER C.M., GRAHAM J., EADIE M.J.**
The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. *Acta Neurol Scand.*, 2014, vol. 130(4), p. 234-238.
- ◆ **VAJDA F.J., O'BRIEN T.J., LANDER C.M., GRAHAM J., EADIE M.J.**
Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia*, 2016, vol. 57(7), p. 1048-1052.
- ◆ **VAJDA F.J., O'BRIEN T.J., GRAHAM J., LANDER C.M., EADIE M.J.**
Is carbamazepine a human teratogen? *J Clin Neurosci.*, 2016, vol. 23, p. 34-37.
- ◆ **VAN DER POL M.C., HADDERS-ALGRA M., HUISJES H.J., TOUWEN B.C.**
Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the children's central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol.*, 1991, vol. 164(1Pt 1), p. 121-128.
- ◆ **VEIBY G., DALTVÆIT A.K., SCHJØLBERG S., STOLTENBERG C., ØYEN A.S., VOLLSET S.E. et al.**
Exposure to antiepileptic drugs *in utero* and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*, 2013, vol. 54(8), p. 1462-1472.
- ◆ **VEIBY G., DALTVÆIT A.K., ENGELSEN B.A., GILHUS N.E.**
Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.*, 2014, vol. 261(3), p. 579-588.
- ◆ **VINTEN J., ADAB N., KINI U., GORRY J., GREGG J., BAKER G.A., LIVERPOOL AND MANCHESTER NEURODEVELOPMENT STUDY GROUP.**
Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication *in utero*. *Neurology*, 2005, vol. 64(6), p. 949-954.
- ◆ **WERLER M.M., AHRENS K.A., BOSCO J.L., MITCHELL A.A., ANDERKA M.T., GILBOA S.M., HOLMES L.B., NATIONAL BIRTH DEFECTS PREVENTION STUDY.**
Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects. *Ann Epidemiol.*, 2011, vol. 21(11), p. 842-850.
- ◆ **WESTON J., BROMLEY R., JACKSON C.F., ADAB N., CLAYTON-SMITH J., GREENHALGH J. et al.**
Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, Issue 11, Art. No.: CD010224.
- ◆ **WIDE K., WINBLADH B., TOMSON T., SARS-ZIMMER K., BERGGREN E.**
Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs *in utero*: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol.*, 2000, vol. 42(2), p. 87-92.
- ◆ **WIDE K., HENING E., TOMSON T., WINBLADH B.**
Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Acta Paediatr.*, 2002, vol. 91, p. 409-414.
- ◆ **WIDE K., WINBLADH B., KÄLLÉN B.**
Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr.*, 2004, vol. 93, p. 174-176.
- ◆ **WILTON L.V., SHAKIR S.**
A postmarketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3,100 patients in England. *Epilepsia*, 2002, vol. 43(9), p. 983-992.
- ◆ **WINTERFELD U., MERLOB P., BAUD D., ROUSSON V., PANCHAUD A., ROTHUIZEN L.E. et al.**
Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*, 2016, vol. 86(24), p. 2251-2257.
- ◆ **WOOD A.G., NADEBAUM C., ANDERSON V., REUTENS D., BARTON S., O'BRIEN T.J., VAJDA F.**
Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*, 2015, vol. 56(7), p. 1047-1055.

Il convient de noter que la définition des troubles du spectre autistique a évolué au cours du temps :

- ◆ Dans la version 4 du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie (DSM-IV ; Association américaine de psychiatrie, 1994), était utilisé le terme de Troubles envahissants du développement (TED ou PDD [pour Pervasive developmental disorders]), au sein duquel cinq sous-groupes étaient distingués :
 - a) le trouble autistique,
 - b) le syndrome de Rett,
 - c) le trouble désintégratif de l'enfance,
 - d) le syndrome d'Asperger,
 - e) le trouble envahissant du développement non spécifié (TED nos)
- ◆ Dans la dernière version du DSM-V (Association américaine de psychiatrie, 2013), a remplacé quatre de ces sous types (trouble autistique, syndrome d'Asperger, trouble désintégratif de l'enfance et TED non spécifié) par une catégorie générale Trouble du Spectre Autistique (TSA ou ASD pour Autism spectrum disorder). Le syndrome de Rett ne fait désormais plus partie du système de classification. Le DSM V ne fait donc plus la distinction entre ces différents sous types, tous étant désormais diagnostiqués TSA.
- ◆ Dans la classification internationale des maladies (CIM-10 ; Organisation mondiale de la santé), le terme "Trouble Envahissant du Développement" (F84) englobe plusieurs catégories diagnostiques : Autisme Infantile (F84.0) ; autisme atypique (F84.1), syndrome de Rett (F84.2), autre trouble désintégratif de l'enfance (F84.3) et syndrome d'Asperger (F84.5).







143/147, boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

  @ansm

ansm.sante.fr