

A large, stylized graphic element consisting of a blue, angular shape that resembles a folded piece of paper or a banner. It is filled with a repeating pattern of white molecular structures, including hexagons and various branching chains, representing chemical compounds. The word 'RAPPORT' is centered in white, bold, uppercase letters within this blue shape.

RAPPORT

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

AVRIL 2019

Ce rapport a été rédigé par Cyndie Picot.

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, la rédaction et la relecture du présent rapport :

- Mme le Dr. Nathalie Bernard, membre du Centre regional de pharmacovigilance de Lyon
- Mme le Dr. Bérénice Doray, membre du Registre des malformations congénitales Réunion
- Mme le Dr. Sophie Gautier, membre du Centre regional de pharmacovigilance de Lille
- Mme le Dr. Isabelle Lacroix, membre du Centre regional de pharmacovigilance de Toulouse
- Mme le Dr. Marie-Andrée Thompson-Bos, membre du Centre regional de pharmacovigilance de Montpellier

Par ailleurs, 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. Des experts externes ont également été sollicités pour participer ponctuellement à une séance de ce groupe de travail, pour leurs compétences spécifiques dans les domaines de l'épilepsie, neuropédiatrie ou pédopsychiatrie.

Ont également participé : Myriam Bouslama et Emilie Vittaz

Gestion des liens d'intérêt

Une analyse des liens d'intérêts déclarés par les experts a été effectuée.

Aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée pour les membres permanents du groupe de travail « Grossesse, reproduction et allaitement » ayant collaboré à ce travail et/ou participé aux séances du groupe de travail.

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

Table des matières

Abréviations	8
Liste des tableaux	9
Liste des figures	13
CONTEXTE	14
1 Contexte général	14
2 Antiépileptiques cibles	14
2.1 Indication des antiépileptiques considérés	14
2.2 Dates de mise sur le marché	17
2.3 Expositions des femmes en âge de procréer	18
2.3.1 Vue d'ensemble	18
2.3.2 Evolution temporelle comparée du nombre de femmes en âge de procréer	19
METHODOLOGIE	21
1 Contexte général d'évaluation « Médicaments et Grossesse »	21
1.1 Médicaments au cours de la grossesse : les effets possibles à prendre en compte	21
1.2 Données prospectives <i>versus</i> rétrospectives	21
2 Données de la littérature scientifique	22
2.1 Stratégie de recherche	22
2.2 Critère d'inclusion	22
2.3 Critère de sélection	22
2.3.1 Risque malformatif	22
2.3.2 Risque neuro-développemental	22
2.4 Revue des données de la littérature par les laboratoires	23
3 Données de pharmacovigilance	23
3.1 Risque malformatif	23
3.2 Risque neuro-développemental	23
4 Analyse et présentation des données	23
DESCRIPTION GENERALE DES ETUDES DE LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE portant sur plusieurs antiépileptiques	24
1 Etudes sur le risque malformatif	24
1.1 Etudes basées sur des registres	24
1.2 Etudes de cohortes prospectives, études rétrospectives	29
2 Etudes sur le risque neurodéveloppemental	32
2.1 Etudes basées sur des registres	32
2.2 Etudes de cohortes prospectives, études rétrospectives et méta-analyses	33
RESULTATS COMPILES PAR SUBSTANCE	36
1 Carbamazépine	36
1.1 Données animales	36
1.2 Données pharmacocinétiques	36
1.3 Risque malformatif	36
1.3.1 Fréquence globale de malformations et estimations de risque	36
1.3.2 Types de malformations observées	45
1.3.3 Relation dose-effet	64
1.4 Risque neuro-développemental	65
1.4.1 QD/QI	65
1.4.2 Retards de développement	77
1.4.3 Troubles du comportement	87
1.4.4 Domaines spécifiques	94
1.4.5 Relation dose-effet	95
1.5 Données de pharmacovigilance	95
1.5.1 Méthodes	96
1.5.2 Résultats et conclusions	96
2 Eslicarbazépine	99
2.1 Données animales	99
2.2 Données pharmacocinétiques	99
2.3 Risque malformatif	99
2.3.1 Littérature scientifique	99
2.3.2 Données de pharmacovigilance	99
2.3.3 Relation dose-effet	100
2.4 Troubles neuro-développementaux	100
2.5 Contraception	100
3 Ethosuximide	101
3.1 Données animales	101
3.2 Données pharmacocinétiques	101

3.3	Risque malformatif.....	101
3.3.1	Littérature scientifique.....	101
3.3.2	Données de pharmacovigilance	103
3.3.3	Relation dose-effet.....	104
3.4	Troubles neuro-développementaux.....	104
3.5	Contraception	104
4	Felbamate	105
4.1	Données animales.....	105
4.2	Données pharmacocinétiques.....	105
4.3	Risque malformatif.....	105
4.3.1	Littérature scientifique.....	105
4.3.2	Données de pharmacovigilance	105
4.3.3	Relation dose-effet.....	106
4.4	Troubles neuro-développementaux.....	106
4.5	Contraception	107
5	Gabapentine	108
5.1	Données animales.....	108
5.2	Données pharmacocinétiques.....	108
5.3	Risque malformatif.....	108
5.3.1	Littérature scientifique.....	108
5.3.2	Données de pharmacovigilance	116
5.3.3	Relation dose-effet.....	118
5.4	Troubles neuro-développementaux.....	118
5.5	Contraception	119
6	Lacosamide	120
6.1	Données animales (RCP du princeps)	120
6.2	Données pharmacocinétiques.....	120
6.3	Risque malformatif.....	120
6.3.1	Littérature scientifique.....	120
6.3.2	Données de pharmacovigilance	121
6.3.3	Relation dose-effet.....	124
6.4	Troubles neuro-développementaux.....	131
6.5	Contraception	131
7	Lamotrigine	132
7.1	Données animales (RCP du princeps)	132
7.2	Données pharmacocinétiques.....	132
7.3	Risque malformatif.....	132
7.3.1	Fréquence globale de malformations et estimations de risque	132
7.3.2	Types de malformations observées.....	138
7.3.3	Relation dose-effet.....	144
7.4	Troubles neuro-développementaux.....	145
7.4.1	QD/QI.....	145
7.4.2	Retards de développement.....	151
7.4.3	Troubles du comportement.....	155
7.4.4	Domaines spécifiques.....	157
7.5	Données de pharmacovigilance	159
7.5.1	Méthodes	159
7.5.2	Résultats	159
7.6	Contraception	162
8	Lévétiracetam	163
8.1	Données animales.....	163
8.2	Données pharmacocinétiques.....	163
8.3	Risque malformatif.....	163
8.4	Données de pharmacovigilance	165
8.5	Troubles neuro-développementaux.....	167
8.6	Contraception	168
9	Oxcarbazépine	169
9.1	Données animales.....	169
9.2	Données pharmacocinétiques.....	169
9.3	Risque malformatif.....	169
9.3.1	Fréquence globale de malformations et estimations de risque	169
9.3.2	Types de malformations observées.....	176
9.3.3	Relation dose-effet.....	176
9.4	Risque neuro-développemental	177

9.4.1	QD/QI et retards de développement.....	177
9.4.2	Troubles du comportement.....	177
9.5	Données de pharmacovigilance	178
9.6	Contraception (RCP princeps)	179
10	Pérampanel	180
10.1	Données animales (RCP du princeps).....	180
10.2	Données pharmacocinétiques	180
10.3	Risque malformatif	180
10.3.1	Littérature scientifique.....	180
10.3.2	Données de pharmacovigilance	180
10.3.3	Relation dose-effet.....	181
10.4	Troubles neuro-développementaux	182
10.5	Contraception	182
11	Phénobarbital / Primidone	183
11.1	Données animales (RCP du princeps).....	183
11.2	Données pharmacocinétiques	183
11.3	Risque malformatif	183
11.3.1	Fréquence globale de malformations et estimations de risque	183
11.3.2	Types de malformations observées.....	194
11.3.3	Relation dose-effet.....	196
11.4	Risque neuro-développemental	196
11.4.1	QD/QI	196
11.4.2	Retards de développement.....	204
11.4.3	Troubles du comportement.....	207
11.5	Données de pharmacovigilance.....	209
11.6	Contraception (RCP princeps)	211
12	Phénytoïne / fosphénytoïne	212
12.1	Données animales (RCP du princeps).....	212
12.2	Données pharmacocinétiques	212
12.3	Risque malformatif	212
12.3.1	Littérature scientifique.....	212
12.3.2	Données de pharmacovigilance	224
12.3.3	Relation dose-effet.....	225
12.4	Troubles neuro-développementaux	225
12.4.1	QD/QI, retards de développement et troubles des apprentissages	225
12.4.2	Troubles du comportement.....	239
12.5	Contraception	240
13	Prégabaline	241
13.1	Données animales (RCP du princeps).....	241
13.2	Données pharmacocinétiques	241
13.3	Risque malformatif	241
13.3.1	Littérature scientifique.....	241
13.3.2	Données de pharmacovigilance	242
13.3.3	Relation dose-effet.....	243
13.4	Troubles neuro-développementaux	243
13.5	Contraception	244
14	Rétigabine	245
14.1	Données animales (RCP du princeps).....	245
14.2	Données pharmacocinétiques	245
14.3	Risque malformatif	245
14.3.1	Littérature scientifique.....	245
14.3.2	Données de pharmacovigilance	246
14.3.3	Relation dose-effet.....	247
14.4	Troubles neuro-développementaux	247
14.5	Contraception	247
15	Rufinamide	248
15.1	Données animales	248
15.2	Données pharmacocinétiques	248
15.3	Risque malformatif	249
15.3.1	Littérature scientifique.....	249
15.3.2	Données de pharmacovigilance	249
15.3.3	Relation dose-effet.....	249
15.4	Troubles neuro-développementaux	249
15.5	Contraception	250

16	Tiagabine	251
16.1	Données animales (RCP du princeps)	251
16.2	Données pharmacocinétiques	251
16.3	Risque malformatif	251
16.3.1	Littérature scientifique	251
16.3.2	Données de pharmacovigilance	252
16.3.3	Relation dose-effet	253
16.4	Troubles neuro-développementaux	254
16.5	Contraception	254
17	Topiramate	255
17.1	Données animales	255
17.2	Données pharmacocinétiques	255
17.3	Risque malformatif	255
17.3.1	Fréquence globale de malformations et estimations de risque	255
17.3.2	Types de malformations observées	263
17.3.3	Relation dose-effet	271
17.4	Paramètres anthropométriques	271
17.4.1	Relation dose-effet	272
17.5	Troubles neuro-développementaux	272
17.6	Données de pharmacovigilance	275
17.7	Contraception	277
18	Vigabatrin	279
18.1	Données animales (RCP du princeps)	279
18.2	Données pharmacocinétiques	279
18.3	Risque malformatif	279
18.3.1	Littérature scientifique	279
18.3.2	Données de pharmacovigilance	280
18.3.3	Relation dose-effet	288
18.4	Risque d'anomalie du champ visuel	288
18.5	Troubles neuro-développementaux	288
18.6	Contraception	289
19	Zonisamide	290
19.1	Données animales (RCP du princeps)	290
19.2	Données pharmacocinétiques	290
19.3	Risque malformatif	290
19.3.1	Littérature scientifique	290
19.3.2	Données de pharmacovigilance	291
19.3.3	Relation dose-effet	293
19.4	Paramètres anthropométriques	298
19.5	Troubles neuro-développementaux	299
19.6	Contraception	299
20	Risque de récurrence	300
	BIBLIOGRAPHIE	305
	ANNEXE 1	318
1	Etudes portant sur plusieurs antiépileptiques	318
1.1	Registres	318
1.1.1	Registres spécifiques « Antiépileptiques & Grossesse »	318
1.1.2	Etudes basées sur des registres populationnels (indépendamment de l'épilepsie)	328
1.2	Etudes prospectives	336
1.3	Etudes rétrospectives	344
1.4	Méta-analyses	351
1.5	Types de malformations	353
2	Etudes portant spécifiquement sur un antiépileptique	361
2.1	Carbamazépine	361
2.2	Topiramate	363
2.3	Phénobarbital	368
2.4	Oxcarbazépine	368
2.5	Lamotrigine	370
	ANNEXE 2	373
1	Etudes de registres	373
1.1	Registres spécifiques « Antiépileptiques & Grossesse »	373
1.1.1	Liverpool and Manchester Neurodevelopment group (UK)	373
1.1.2	Registre épilepsie & grossesse du Royaume Uni (UKEPR, volet Irlande)	384
1.1.3	Etude NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs), UK et USA	385

1.1.4	Registre Grossesse australien ("Australian Pregnancy Registry")	392
1.1.5	Registre Epilepsie et Grossesse Kerala (Inde).....	395
1.2	Etudes basées sur des registres populationnels (indépendamment de l'épilepsie)	396
1.3	Etudes prospectives	400
1.4	Etudes rétrospectives	415
1.5	Méta-analyses	420

Abréviations

AED	Antiépileptique (pour <i>AntiEpileptic Drug</i>)
AFTN	Anomalie de fermeture du tube neural
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Ansm	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BMDI	Bayley Mental Development Index
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CBZ	Carbamazépine
CIV	Communication interventriculaire
CO	Cohorte
CPD	Conditions de prescription et de délivrance
CT	Cas-témoin
DAS	Differential Abilities Scales
DCIR	Données de consommation interrégimes
DM	Différence moyenne
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (pour <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires
EMA	Agence européenne des médicaments (pour <i>European Medicines Agency</i>)
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>)
FCS	Fausse couche spontannée
FDA	Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (pour <i>Food and Drug Administration</i>)
IC	Intervalle de confiance
ICD	Classification internationale des maladies (pour <i>International classification of Diseases</i>)
IMG	Interruption médicale de grossesse
LEV	Lévétiracétam
LTG	Lamotrigine
MACDP	Programme de surveillance des anomalies congénitales d'Atlanta (pour <i>Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program</i>)
MIU	Mort <i>in utero</i>
MOOSE	Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology
NAAED	Registre Nord-américain antiépileptique et grossesse (pour <i>North American antiepileptic drug Pregnancy Registry</i>)
nc	Non calculable
nr	Non reporté
NS	Non significatif
OR	Odd ratio
OXC	Oxcarbazépine
PB	Phénobarbital
PHE	Phénytoïne
QD	Quotient de développement
QI	Quotient intellectuel
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RR	Risque relatif
SA	Semaine d'aménorrhée
SG	Semaine de grossesse
SGA	Faible poids pour l'âge gestationnel (pour <i>Small for gestational age</i>)
SMR	Rapport standardisé de morbidité (pour <i>Standardized morbidity ratio</i>)
Sniiram	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
SOC	Système Organe – Classe (pour <i>System Organ Class</i>)
SS	Statistiquement significatif
TDAH	Trouble du déficit de l'attention / hyperactivité (ADHD <i>Attention deficit hyperactivity disorder</i>)
TED	Troubles envahissants du développement
TOP	Topiramate
UK	Royaume Uni (pour <i>United Kingdom</i>)
VPA	Valproate
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WPPSI	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Indications des antiépileptiques (source : Résumé des caractéristiques du produit (RCP))	15
Tableau 2 : Dates de mise sur le marché en France et aux Etats-Unis	17
Tableau 3 : Résumé des caractéristiques des registres Antiépileptiques & grossesse	25
Tableau 4 : Résumé des caractéristiques des registres populationnels	26
Tableau 5 : Résumé des taux de malformations observés pour les antiépileptiques dans les registres et les méta-analyses	27
Tableau 6 : Résumé des taux de malformations observés pour les antiépileptiques dans les principales études prospectives, rétrospectives (hors registres) étudiant plusieurs antiépileptiques	30
Tableau 7 : Résumé des caractéristiques des registres Antiépileptiques & grossesse et des registres populationnels portant sur le risque neuodéveloppemental	34
Tableau 8 : Taux de malformations observés dans les registres pour la carbamazépine utilisée en monothérapie et estimations de risque	40
Tableau 9 : Taux de malformations observés dans les principales études portant sur la carbamazépine et estimations de risque (études sur plusieurs antiépileptiques)	43
Tableau 10 : Résumé des études portant sur les anomalies de fermeture du tube neural après exposition <i>in utero</i> à la carbamazépine et estimations de risque	48
Tableau 11 : Résumé des études portant sur les fentes orales après exposition <i>in utero</i> à la carbamazépine et estimations de risque	53
Tableau 12 : Résumé des études portant sur les malformations cardiaques après exposition <i>in utero</i> à la carbamazépine et estimations de risque	57
Tableau 13 : Résumé des études ayant analysé le risque de malformations spécifiques (hors cardiaques, fentes et anomalies de fermeture du tube neural) après exposition <i>in utero</i> à la carbamazépine	61
Tableau 14 : Taux de malformations en fonction de la posologie de carbamazépine, observés dans les registres EURAP et UKEPR	64
Tableau 15 : Résumé des études portant sur les quotients de développement et intellectuels des enfants exposés <i>in utero</i> à la carbamazépine	69
Tableau 16 : Résumé des études portant sur les troubles des apprentissages et les retards en termes de quotients de développement et intellectuels des enfants exposés <i>in utero</i> à la carbamazépine	80
Tableau 17 : Résumé des études portant sur les troubles du comportement chez les enfants exposés <i>in utero</i> à la carbamazépine	90
Tableau 18 : Troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés <i>in utero</i> à la carbamazépine rapportés en pharmacovigilance	97
Tableau 23 : Résumé des études relatives au risque malformatif de la gabapentine	112
Tableau 25 : Issues de grossesses rapportées dans les études portant sur le lacosamide en monothérapie	125
Tableau 26 : Issues de grossesses rapportées dans les études portant sur le lacosamide en polythérapie	125
Tableau 28 : Taux de malformations observés dans les registres pour la lamotrigine utilisée en monothérapie et estimations de risque	136
Tableau 29 : Résumé des études portant sur les fentes orales après exposition <i>in utero</i> à la lamotrigine utilisée en monothérapie et estimations de risque	140
Tableau 30 : Types de malformations observées dans les registres, avec la lamotrigine utilisée en monothérapie et comparaisons aux autres antiépileptiques	143
Tableau 32 : Taux de malformations en fonction de la posologie de lamotrigine, observés dans les registres Antiépileptiques & Grossesse	144
Tableau 33 : Résumé des études portant sur les quotients de développement et intellectuels des enfants exposés <i>in utero</i> à la lamotrigine	147
Tableau 34 : Résumé des études portant sur les troubles des apprentissages et les retards en termes de quotients de développement et intellectuels des enfants exposés <i>in utero</i> à la lamotrigine	152
Tableau 35 : Résumé des données de pharmacovigilance relatives aux troubles neurodéveloppementaux des enfants exposés <i>in utero</i> à la lamotrigine	160
Tableau 38 : Taux de malformations observés dans les études portant sur l'oxcarbazépine en monothérapie et estimations de risque	174
Tableau 39 : Cas enfants exposés <i>in utero</i> à l'oxcarbazépine en monothérapie	178
Tableau 40 : Cas enfants exposés <i>in utero</i> à l'oxcarbazépine	178
Tableau 43 : Taux de malformations observés dans les études portant sur le phénobarbital et estimations de risque	189

Tableau 44 : Taux de malformations observés dans les études portant sur la primidone et estimations de risque	192
Tableau 45 : Résumé des études portant sur les quotients de développement et intellectuels des enfants exposés <i>in utero</i> au phénobarbital ou à la primidone	199
Tableau 46 : Résumé des études portant sur les troubles des apprentissages et les retards en termes de quotients de développement et intellectuels des enfants exposés <i>in utero</i> au phénobarbital ou à la primidone	205
Tableau 47 : Résumé des études portant sur les troubles du comportement chez les enfants exposés <i>in utero</i> au phénobarbital ou à la primidone	207
Tableau 49 : Taux de malformations observés dans les principales études portant sur la phénytoïne et estimations de risque (études sur plusieurs antiépileptiques).....	220
Tableau 50 : Résumé des études portant sur les quotients de développement et intellectuels des enfants exposés <i>in utero</i> à la phénytoïne	232
Tableau 55 : Taux global de malformations observés dans les études portant sur le topiramate en monothérapie et estimations de risque	260
Tableau 56 : Résumé des études s'intéressant aux fentes orales après exposition <i>in utero</i> au topiramate et estimations de risque.....	265
Tableau 57 : Résumé des études portant sur des malformations spécifiques (hors fentes orales) après exposition <i>in utero</i> au topiramate et estimations de risque	269
Tableau 58 : Résumé des études portant sur le risque neuro-développemental du topiramate	274
Tableau 59 : Cas enfants exposés <i>in utero</i> à topiramate en monothérapie	275
Tableau 60 : Cas grossesses exposées au topiramate seul ou en association, en France et à l'international	276
Tableau 61 : Cas grossesses exposées au topiramate en monothérapie	276
Tableau 63 : Issues de grossesses rapportées dans les études portant sur la vigabatrine en monothérapie	283
Tableau 64 : Issues de grossesses rapportées dans les études portant sur la vigabatrine en polythérapie	285
Tableau 65 : Répartition des types de malformations observées chez les enfants exposés au vigabatrin en polythérapie, selon le(s) antiépileptique(s) co-administré(s) (source : laboratoire Princeps)	287
Tableau 67 : Issues de grossesses rapportées dans les études portant sur le zonisamide en monothérapie	294
Tableau 68 : Issues de grossesses rapportées dans les études portant sur le zonisamide en polythérapie	295
Tableau 70 : Taux de malformations observés dans le registre UKEPR pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Campbell <i>et al.</i> , 2014)	319
Tableau 71 : Taux de malformations observés dans le registre NAAED pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie au 1 ^{er} trimestre et estimations de risque (d'après Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012)....	321
Tableau 72 : Taux de malformations observés dans le registre EURAP pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie au 1 ^{er} trimestre et estimations de risque (d'après Tomson <i>et al.</i> , 2018).....	322
Tableau 73 : Estimation du risque de malformations du valproate, de la carbamazépine, du phénobarbital, de l'oxcarbazépine, du lévétiracétam, de la phénytoïne et du topiramate par comparaison à la lamotrigine (≤ 325 mg/j)	323
Tableau 74 : Fréquence des différents types de malformations observées après exposition <i>in utero</i> à la carbamazépine, à la lamotrigine, au phénobarbital et au valproate.....	324
Tableau 75 : Taux de malformations en fonction de la posologie, observés dans le registre EURAP pour quatre antiépileptiques utilisés en monothérapie	324
Tableau 76 : Taux de malformations observés dans le registre Australien pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Vajda <i>et al.</i> , 2014).....	325
Tableau 77 : Taux de malformations observés dans le registre Australien pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Vajda <i>et al.</i> , 2016).....	326
Tableau 78 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Wide <i>et al.</i> , 2004)	328
Tableau 79 : Fréquence des différents types de malformations observées après exposition <i>in utero</i> à la carbamazépine, au valproate et aux autres monothérapies antiépileptiques (d'après Wide <i>et al.</i> , 2004)	328
Tableau 80 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Kallen <i>et al.</i> , 2013)	329
Tableau 81 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Artama <i>et al.</i> , 2005).....	330
Tableau 82 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en mono- et polythérapie et estimations de risque (d'après Moolgard Nielsen <i>et al.</i> , 2011)	330

Tableau 83 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Veiby <i>et al.</i> , 2014)	331
Tableau 84 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en mono- et polythérapie et estimations de risque (d'après Olafsson <i>et al.</i> , 1998)	332
Tableau 85 : Résumé des taux de malformations majeurs rapportés pour les antiépileptiques en monothérapie (sauf si indiqué par **) dans les registres	334
Tableau 86 : Résumé des taux de certains types de malformations observés pour les antiépileptiques dans les registres	335
Tableau 87 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Shapiro <i>et al.</i> , 1976)	336
Tableau 88 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Wladimiroff <i>et al.</i> , 1988)	336
Tableau 89 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Battino <i>et al.</i> , 1992 et Canger <i>et al.</i> , 1999)	337
Tableau 90 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Oguni <i>et al.</i> , 1992)	338
Tableau 91 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Kaneko <i>et al.</i> , 1993)	338
Tableau 92 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Waters <i>et al.</i> , 1994)	339
Tableau 93 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Samren <i>et al.</i> , 1997)	339
Tableau 94 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Kaneko <i>et al.</i> , 1999)	340
Tableau 95 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Hvas <i>et al.</i> , 2000)	341
Tableau 96 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Holmes <i>et al.</i> , 2001)	342
Tableau 97 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Kaaja <i>et al.</i> , 2003)	342
Tableau 98 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Sabers <i>et al.</i> , 2004)	343
Tableau 99 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Eroglu <i>et al.</i> , 2008)	343
Tableau 100 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (selon la pathologie maternelle) et estimations de risque (d'après Cassina <i>et al.</i> , 2013)	344
Tableau 101 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et polythérapie (d'après Speidel <i>et al.</i> , 1972)	344
Tableau 102 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Bertollini <i>et al.</i> , 1987)	345
Tableau 103 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Samren <i>et al.</i> , 1999)	346
Tableau 104 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Al Bunyan et Abo-Talib, 1999)	346
Tableau 105 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Dean <i>et al.</i> , 2002)	348
Tableau 106 : Fréquences de dysmorphies faciales observées pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Kini <i>et al.</i> , 2006)	349
Tableau 107 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Kini <i>et al.</i> , 2006)	349
Tableau 108 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Mawer <i>et al.</i> , 2010)	350
Tableau 109 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Weston <i>et al.</i> , 2016)	352
Tableau 110 : Comparaison des besoins en soutien scolaire rapportés chez les enfants selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques en monothérapie et estimations de risque (d'après Adab <i>et al.</i> , 2001)	374
Tableau 111 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les mères et les enfants de 6 ans et plus, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimations de risque (d'après Adab <i>et al.</i> , 2004)	375
Tableau 112 : Quotient intellectuel verbal moyen rapporté chez les enfants de 4 ans et plus, selon la dose de valproate administrée à la mère (d'après Adab <i>et al.</i> , 2004)	375

Tableau 113 : Comparaison des besoins en soutien scolaire rapportés chez les enfants selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques en monothérapie et estimations de risque (d'après Adab <i>et al.</i> , 2004).....	377
Tableau 114 : Moyennes ajustées des scores comportementaux rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Vinten <i>et al.</i> , 2009).....	377
Tableau 115 : Comparaison des nombres et pourcentages d'enfants ayant des scores élevés pour chaque domaine de l'échelle de stress parental, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Vinten <i>et al.</i> , 2009)	378
Tableau 116 : Comparaison des quotients de développement rapportés chez les enfants, selon leur exposition <i>in utero</i> aux antiépileptiques (d'après Bromley <i>et al.</i> , 2010).....	379
Tableau 117 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants et leur besoin en soutien scolaire, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Baker <i>et al.</i> , 2015)	380
Tableau 118 : Comparaison des proportions d'enfants présentant un trouble du spectre autistique, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Bromley <i>et al.</i> , 2008).....	382
Tableau 119 : Comparaison des proportions d'enfants présentant un trouble du comportement, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimation de risque (d'après Bromley <i>et al.</i> , 2013)	383
Tableau 120 : Comparaison des proportions d'enfants présentant retard psychomoteur, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimation de risque (d'après Cummings <i>et al.</i> , 2011)	384
Tableau 121 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Meador <i>et al.</i> , 2009, 2012, 2013)	385
Tableau 122 : Comparaison des fonctions exécutives et mnésiques des enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimation de risque (d'après Meador <i>et al.</i> , 2013).....	387
Tableau 123 : Comparaison des scores au test TCAM, selon l'exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Mc Vearry <i>et al.</i> , 2009).....	388
Tableau 124 : Comparaison du fonctionnement adaptatif des enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Cohen <i>et al.</i> , 2011, 2013).....	388
Tableau 125 : Comparaison du fonctionnement émotionnel/comportemental des enfants (à 6 ans), selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Cohen <i>et al.</i> , 2013)	389
Tableau 126 : Comparaison des troubles du langage rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Nadebaum <i>et al.</i> , 2011).....	393
Tableau 127 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les mères et les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Nadebaum <i>et al.</i> , 2011)	393
Tableau 128 : Comparaison des proportions d'enfants présentant un trouble autistique, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Wood <i>et al.</i> , 2015).....	394
Tableau 129 : Comparaison des quotients de développement et quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Thomas <i>et al.</i> , 2007 et 2008)	395
Tableau 130 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Gopinath <i>et al.</i> , 2015).....	396
Tableau 131 : Comparaison des proportions de troubles du spectre autistique et d'autisme infantile rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimation de risque (d'après Christensen <i>et al.</i> , 2013)	397
Tableau 132 : Comparaison des estimations de risque relatives à la réussite scolaire rapportée chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Forsberg <i>et al.</i> , 2011)	398
Tableau 133 : Comparaison des troubles du développement rapportés chez les enfants de 18 mois, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimations de risque (d'après Veiby <i>et al.</i> , 2013).....	401
Tableau 134 : Comparaison des troubles du développement rapportés chez les enfants de 36 mois, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimations de risque (d'après Veiby <i>et al.</i> , 2013).....	401
Tableau 135 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Gaily <i>et al.</i> , 2004)	403
Tableau 136 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les mères et les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Eriksson <i>et al.</i> , 2005)	404
Tableau 137 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Koch <i>et al.</i> , 1999)	405
Tableau 138 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Titze <i>et al.</i> , 2008).....	405
Tableau 139 : Comparaison des scores de développements rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Ornoy <i>et al.</i> , 1996)	406

Tableau 140 : Comparaison des scores de développement rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Rihtman <i>et al.</i> , 2012).....	407
Tableau 141 : Comparaison des scores de développement rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Rihtman <i>et al.</i> , 2013).....	409
Tableau 142 : Comparaison des scores de développement rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Wide <i>et al.</i> , 2000).....	410
Tableau 143 : Comparaison des scores de développement psychomoteur rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Wide <i>et al.</i> , 2002).....	410
Tableau 144 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Scolnik <i>et al.</i> , 1994).....	412
Tableau 145 : Comparaison des scores de développement rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Shapiro <i>et al.</i> , 1976).....	412
Tableau 146 : Comparaison des quotients de développement rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Thorp <i>et al.</i> , 1999).....	413
Tableau 147 : Comparaison des proportions d'enfants présentant des difficultés scolaires, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Van der Pol <i>et al.</i> , 1991).....	415
Tableau 148 : Comparaison des troubles du comportement rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Van der Pol <i>et al.</i> , 1991).....	416
Tableau 149 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Reinisch <i>et al.</i> , 1995).....	416
Tableau 150 : Comparaison des proportions d'enfants présentant des retards de développement et des troubles du comportement, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Dean <i>et al.</i> , 2002).....	418
Tableau 151 : Comparaison des proportions d'enfants présentant des retards de développement selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Arkilo <i>et al.</i> , 2015).....	419
Tableau 152 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Banach <i>et al.</i> , 2010).....	420

Liste des figures

Figure 1 : Evolution du nombre annuel de femmes en âge de procréer (15-49 ans) ayant eu, en France, au moins une délivrance par an d'antiépileptiques cibles	20

1 Contexte général

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 Etats-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 Etats-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 ans¹. 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. Ainsi, le présent rapport se propose de faire un état des lieux sur les risques liés à l'exposition prénatale des différents antiépileptiques, en termes de risque tératogène (malformatif) et de troubles neuro-développementaux.

2 Antiépileptiques cibles

2.1 Indication des 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, lévétiracetam, oxcarbazépine, pérampampanel, phénobarbital, phénytoïne, prégabaline, primidone, rétigabine, rufinamide, tiagabine, topiramate, vigabatrin et zonisamide. A 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.).

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

Tableau 1 : Indications des antiépileptiques (source : Résumé des caractéristiques du produit (RCP))

Spécialités princeps	Indications
Valproate (Enregistré en procédure nationale)	
DEPAKINE, comprimé gastro-résistant, solution buvable, sirop DEPAKINE CHRONO, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée MICROPAKINE LP, granules à libération prolongée	● <u>Chez l'adulte et l'enfant</u> : - soit en monothérapie, - soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques; syndrome de Lennox-Gastaut. - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. ● <u>Chez l'enfant</u> : - Prévention des convulsions fébriles à l'occasion d'une fièvre lorsque la prévention est jugée nécessaire ou en présence de facteurs de risque de récurrence.
DEPAKINE, préparation injectable pour voie IV	- Traitement temporaire des épilepsies de l'adulte et de l'enfant, en relais de la forme orale lorsque celle-ci est inutilisable.
Carbamazépine (Enregistrée en procédure nationale et européenne (reconnaissance mutuelle))	
TEGRETOL, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée, comprimé sécable, suspension buvable	● <u>Chez l'adulte et l'enfant</u> : - soit en monothérapie, - soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. - Traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. ● <u>Chez l'adulte</u> : - Traitement de la névralgie du trijumeau et du glossopharyngien. - Prévention des rechutes dans le cadre d'une psychose maniaco-dépressive, notamment chez les patients présentant une résistance, des contre-indications ou une intolérance au lithium. - Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.
Phénytoïne (Enregistrée en procédure nationale)	
DI-HYDAN, comprimé sécable	● <u>Chez l'adulte et l'enfant</u> : - soit en monothérapie, - soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques. - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. ● <u>Chez l'adulte</u> : - Traitement de la névralgie du trijumeau.
DILANTIN, solution injectable	● <u>En neurologie</u> : - Traitement de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant, en monothérapie ou en association. - Prévention des crises d'épilepsie de la phase aiguë après intervention neurochirurgicale ou chez des traumatisés crâniens graves quand l'administration orale de la phénytoïne est impossible. ● <u>En cardiologie</u> : - Troubles du rythme ventriculaire lors d'une intoxication digitale.
Fosphénytoïne (Enregistrée en procédure européenne (reconnaissance mutuelle))	
PRODILANTIN, solution injectable	● <u>Chez l'adulte et l'enfant à partir de 5 ans</u> : - Traitement de l'état de mal épileptique de type tonico-clonique (grand mal), - Prévention et traitement des crises convulsives survenant après intervention neurochirurgicale et/ou traumatisme crânien, - Substitution de la phénytoïne orale lorsque l'administration orale est impossible et/ou contre-indiquée.
Phénobarbital (Enregistrée en procédure nationale)	
GARDENAL, comprimé ALEPSAL, comprimé, suppositoire KANEURON, solution buvable en gouttes APAROXAL, comprimé sécable	● <u>Chez l'adulte et l'enfant</u> : - soit en monothérapie, - soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
GARDENAL, lyophilisat et solution pour usage parentéral	- Traitement de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant après échec des benzodiazépines et/ou de la phénytoïne. - Traitement temporaire des épilepsies de l'adulte et de l'enfant, en relais de la voie orale lorsque la voie orale est inutilisable : - épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. - épilepsies partielles: avec ou sans généralisation secondaire.
Primidone (Enregistrée en procédure nationale)	
MYSOLINE, comprimé sécable	● <u>Chez l'adulte et l'enfant</u> : - soit en monothérapie, - soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. - Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
Ethosuximide (Enregistré en procédure nationale)	
ZARONTIN, sirop, capsule	● <u>Chez l'adulte et l'enfant</u> : - soit en monothérapie, - soit en association à un autre traitement antiépileptique : - Traitement des épilepsies généralisées : crises myocloniques, atoniques, et absences.
Gabapentine (Enregistrée en procédure nationale et européenne (reconnaissance mutuelle et décentralisée))	
NEURONTIN, gélule, comprimé pelliculé	Epilepsie La gabapentine est indiquée en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans (voir rubrique 5.1). La gabapentine est indiquée en monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.

Spécialités princeps	Indications
	Traitement des Douleurs Neuropathiques Périphériques La gabapentine est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte.
Vigabatrin (Enregistré en procédure européenne (reconnaissance mutuelle))	
SABRIL, poudre pour solution buvable en sachet, comprimé	- En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. - Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West)
Tiagabine (Enregistrée en procédure européenne (reconnaissance mutuelle))	
GABITRIL, comprimé pelliculé sécable	• Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans : Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres traitements antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.
Lamotrigine (Enregistrée en procédure nationale et européenne (reconnaissance mutuelle))	
LAMICTAL, comprimé, comprimé dispersible	• Chez l'adulte et l'adolescent plus de 13 ans : - en monothérapie ou en association : traitement des épilepsies partielles et généralisées incluant les crises tonico-cloniques - Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut en association à un autre antiépileptique (mais peut être le traitement de première intention). • Chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 12 ans : - en association : traitement des épilepsies partielles et généralisées incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut. - Traitement en monothérapie des absences typiques. Troubles bipolaires : Chez l'adulte de 18 ans et plus : Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs. N'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs.
Topiramate (Enregistrée en procédure nationale et européenne (reconnaissance mutuelle et décentralisée))	
EPITOMAX, comprimé pelliculé, gélule	- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans : - en monothérapie: traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées - Chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans : - en association aux autres traitements antiépileptiques : traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Migraine - Chez l'adulte : traitement prophylactique de la migraine.
Felbamate (Enregistré en procédure européenne (reconnaissance mutuelle))	
TALOX, comprimé, solution buvable	- Chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans : Syndrome de Lennox-Gastaut : en complément du traitement antérieur quand celui-ci n'est pas contrôlée par les médicaments antiépileptiques disponibles. Taloxa n'est pas indiqué comme traitement de première intention.
Eslicarbazépine (Enregistré en procédure européenne (centralisée))	
ZEBINIX, comprimé	- Chez l'adulte : - en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.
Lacosamide (Enregistré en procédure européenne (centralisée))	
VIMPAT, comprimé pelliculé	- Chez l'adulte et l'adolescent (16-18 ans) - en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.
Lévétiracetam (Enregistré en procédure nationale et européenne (centralisée))	
KEPPRA, comprimé pelliculé, solution buvable, solution à diluer pour perfusion	- En monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. - En association • dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie. • dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile. • dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.
Oxcarbazépine (Enregistré en procédure européenne (reconnaissance mutuelle et décentralisée))	
TRILEPTAL, comprimé pelliculé, solution buvable	- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans : - en monothérapie ou en association : traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.
Pérampanel (Enregistré en procédure européenne (centralisée))	
FYCOMPA, comprimé pelliculé	- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans : - en association : traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire et des épilepsies idiopathiques tonico-cloniques.
Prégabaline (Enregistré en procédure nationale et européenne (centralisée))	
LYRICA, gélules	• Épilepsie Chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. • Douleurs neuropathiques Traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte. • Trouble Anxieux Généralisé Traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.
Rétigabine (Enregistrée en procédure européenne (centralisée))	
TROBALT, comprimé pelliculé	• Chez l'adulte : - en association dans le traitement des épilepsies partielles résistantes avec ou sans généralisation

Spécialités princeps	Indications
	secondaire lorsque les associations appropriées se sont révélées inadéquates ou mal tolérées.
Rufinamide (Enregistré en procédure européenne (centralisée))	
INOVELON, comprimé pelliculé	Chez les patients de plus de 4 ans : Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à un syndrome de Lennox-Gastaut
Zonisamide (Enregistré en procédure européenne (centralisée))	
ZONEGRAN, gélule	- Chez l'adulte : - En monothérapie : traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. - Chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans : - En association : traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire.

2.2 Dates de mise sur le marché

Les dates de commercialisation en France et aux Etats-Unis, des antiépileptiques considérés sont rapportées ci-après (respectivement d'après les dates de déclaration de commercialisation mentionnées dans le répertoire des spécialités (pour la spécialité commercialisée en 1^{ier}) et [Holmes et Hernandez-Diaz, 2012](#)).

Tableau 2 : Dates de mise sur le marché en France et aux Etats-Unis

	Substance	France		USA Date de commercialisation
		Spécialités Princeps	Date commercialisation	
1 ^{ière} génération	Phénobarbital	GARDENAL	19/01/1920	1912
	Phénytoïne	DI-HYDAN	19/01/1941	1939
	Primidone	MYSOLINE	19/04/1953	1960
	Carbamazépine	TEGRETOL	19/01/1964	1965
	Valproate	DEPAKINE	19/01/1967	1970
	Ethosuximide	ZARONTIN	19/10/1982	/
2 ^{ème} génération	Vigabatrine	SABRIL	19/05/1995	1989
	Lamotrigine	LAMICTAL	27/09/1996	1991
	Gabapentine	NEURONTIN	19/09/1995	1994
	Tiagabine	GABITRIL	19/11/1997	1996
	Topiramate	EPITOMAX	20/11/2000	1995
	Oxcarbazépine	TRILEPTAL	12/03/2001	1990
	Lévétiracetam	KEPPRA	04/01/2001	2000
	Pregabaline	LYRICA	01/07/2005	2005
	Zonisamide	ZONEGRAN	16/01/2006	2007
3 ^{ème} génération	Eslicarbazépine	ZEBINIX	21/04/2009	2010
	Lacosamide	VIMPAT	10/11/2008	2010
	Retigabine	TROBALT	18/11/2011	2011
	Felbamate	TALOXIA	19/07/1996	/
	Pérampanel	FYCOMPA	20/05/2014	/
	Rufinamide	INOVELON	04/08/2009	/

2.3 Expositions des femmes en âge de procréer

Les données d'utilisation ont été extraites à partir du Sniiram (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie). Le Sniiram est un système informationnel mis en place par l'assurance maladie et l'arrêté ministériel du 14 avril 2002, collectant les données individualisées et anonymes de l'intégralité des remboursements de dépenses de santé pour les sujets affiliés à l'un des régimes obligatoires de l'assurance maladie, soit près de 99% des résidents français. Il est alimenté par le transfert des données de remboursement par les organismes et caisses de liquidation de l'assurance maladie.

Il existe des produits de restitution du Sniiram accessibles aux utilisateurs extérieurs à l'assurance maladie, dont le DCIR (données de consommation interrégimes) disponible à l'ANSM depuis septembre 2013. Le DCIR 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. Il contient des données démographiques, administratives et médicales ainsi que toute prestation donnant lieu à un remboursement de l'assurance maladie.

2.3.1 Vue d'ensemble

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 :

	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).

Il convient de noter que certaines de ces substances n'ont pas uniquement des indications dans l'épilepsie, à savoir :

- indications psychiatriques : carbamazépine, lamotrigine, prégabaline, valproate
- indications dans les douleurs neuropathiques : prégabaline, gabapentine
- indication dans le traitement de la névralgie du trijumeau et/ou du glossopharyngien : carbamazépine, phénytoïne
- indication en cardiologie : phénytoïne
- indication dans la migraine : topiramate

Ainsi, en 2017, les substances les plus utilisées chez les femmes en âge de procréer (> 20 000 femmes en âge de procréer traitées ayant eu au moins une délivrance) sont : la prégabaline (n = 147875), la lamotrigine (n = 64553), le valproate (n = 59615), la gabapentine (n = 37545), le topiramate (n = 31765), le lévétiracétam (n = 29449) et la carbamazépine (n = 23979).

En termes de ratio Hommes/Femmes, il convient de noter que la lamotrigine et le topiramate ont la particularité d'être majoritairement prescrits aux femmes. En effet, pour ces 2 substances, il est constaté une augmentation régulière de la proportion de femmes en âge de procréer parmi les patients (hommes et femmes) de 15-49 ans, atteignant en 2017, respectivement 65 % et 75 % pour la lamotrigine et le topiramate.

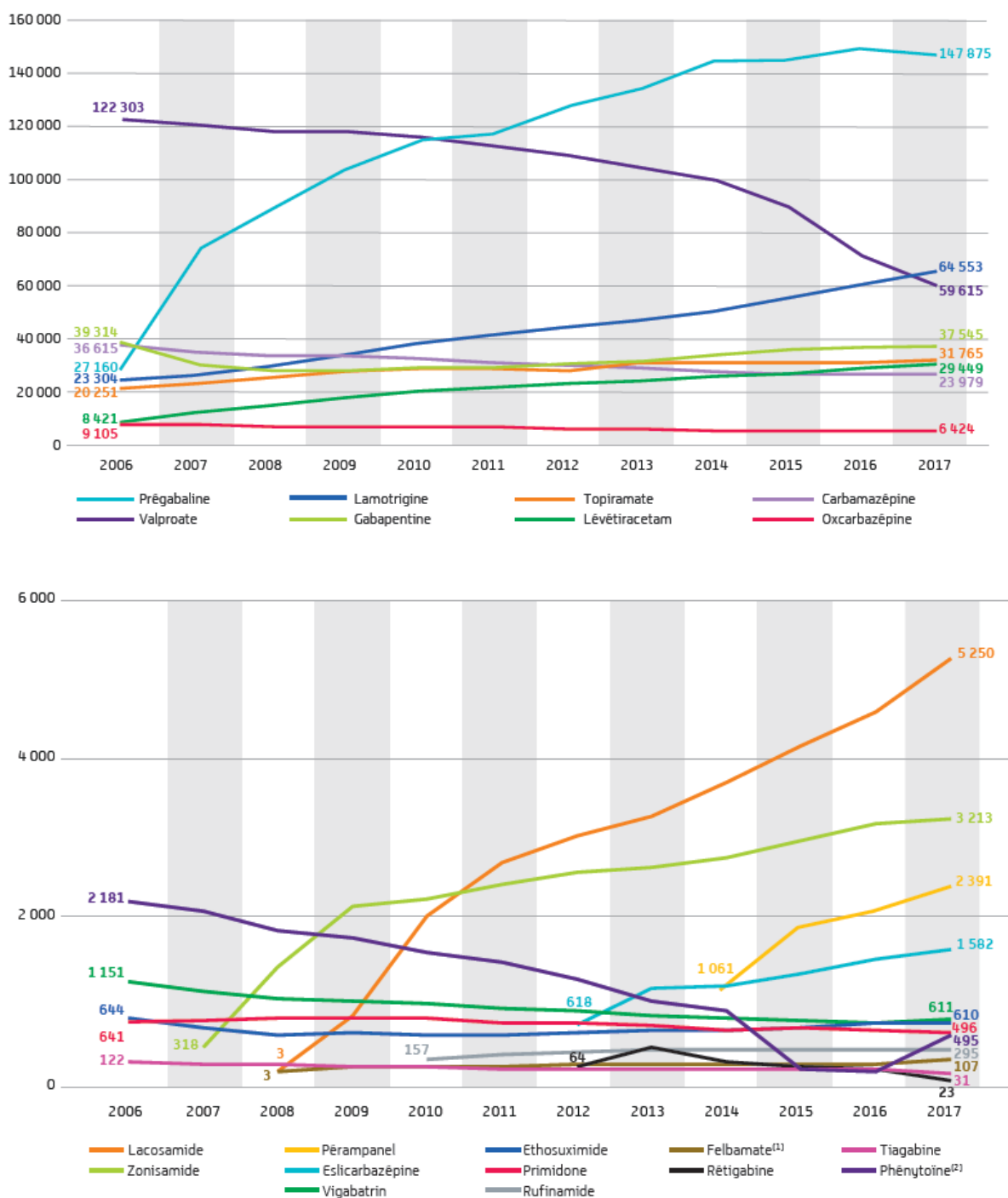
2.3.2 Evolution temporelle comparée du nombre de femmes en âge de procréer

Sur la période 2006-2017, des évolutions du nombre annuel d'utilisatrices en âge de procréer (femmes de 15-49 ans) sont constatées pour chaque substance considérée. Ainsi, il ressort, entre 2006 et 2017 (sauf mention contraire entre parenthèse) :

- une diminution du nombre de femmes en âge de procréer ayant eu au moins une délivrance par an de :
 - o tiagabine (- 75 %)
 - o phénobarbital (- 72 %)
 - o vigabatrin (- 47 %)
 - o valproate (- 51 %) (acide valproïque, divalproïque et valpromide)
 - o carbamazépine (- 35 %)
 - o oxcarbazépine (- 29 %)
 - o primidone (- 23 %)
- une augmentation du nombre de femmes en âge de procréer ayant eu au moins une délivrance par an de :
 - o lévétiracétam (+ 250 %)
 - o lamotrigine (+ 177 %)
 - o zonisamide (+ 143 %) (période 2008 - 2017)
 - o lacosamide (+ 164 %) (période 2010 - 2017)
 - o eslicarbazépine (+ 156 %) (période 2012 - 2017)
 - o prégabaline (+ 101 %) (période 2007 - 2017)
 - o topiramate (+ 57 %)
 - o rufinamide (+ 38 %) (période 2011 - 2017)
 - o felbamate (+ 45 %) (période 2009 - 2017)
- une tendance stable ou fluctuation légère (à la hausse et/ou la baisse) du nombre de femmes en âge de procréer ayant eu au moins une délivrance par an de :
 - o ethosuximide
 - o gabapentine
- des variations annuelles fluctuantes du nombre de femmes en âge de procréer ayant eu au moins une délivrance par an de :
 - o rétigabine (période 2012 – 2017)

A noter que le début de commercialisation de pérampantel ayant eu lieu en cours d'année 2014, la variation d'exposition entre 2014 et 2017 n'a pas été réalisée.

Figure 1 : Evolution du nombre annuel de femmes en âge de procréer (15-49 ans) ayant eu, en France, au moins une délivrance par an d'antiépileptiques cibles



[1] Felbamate : uniquement retrace en rétrocession hospitalière.

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

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

METHODOLOGIE

Afin d'évaluer le lien entre l'exposition aux antiépileptiques pendant la grossesse et le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*, il a été réalisé :

- une analyse des données de pharmacovigilance
- une revue de la littérature scientifique.

1 Contexte général d'évaluation « Médicaments et Grossesse »

D'une manière générale, l'utilisation des médicaments doit être évitée au cours de la grossesse. Cependant, une affection aiguë ou chronique peut amener le professionnel de santé à considérer la nécessité d'un traitement médicamenteux chez une femme enceinte. Aussi, quand un traitement s'avère nécessaire, c'est au prescripteur d'en évaluer le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant à naître.

1.1 Médicaments au cours de la grossesse : les effets possibles à prendre en compte

Selon la période d'exposition au cours de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryo-fœtal ou sur l'enfant à naître. On distingue ainsi :

- **Les effets malformatifs** : survenue de malformations lors du développement intra-utérin :
 - La période où le risque est maximal correspond au premier trimestre de la grossesse (en particulier pendant l'organogénèse, soit jusqu'à 10 semaines d'aménorrhées (SA)). A noter que l'organogénèse cérébrale et génitale se poursuit durant toute la grossesse.
 - Dans la population générale et indépendamment d'une exposition médicamenteuse, la fréquence globale de malformations congénitales majeures est de l'ordre de 2-3 %.
- **Les effets fœtotoxiques** : effets sur la croissance fœtale, la maturation histologique ou la fonction des organes en place. La période pendant laquelle le risque est maximal va du début du deuxième trimestre à la fin de la grossesse.
- **Les effets néonataux** : effets chez le nouveau-né liés, le plus souvent, à des expositions survenues en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.
- **Les effets à distance** : effets délétères diagnostiqués chez l'enfant, à distance de la naissance (ex : troubles cognitifs, troubles du comportement, troubles survenant à la 2^e génération, etc.). Le plus souvent, aucune période à risque pendant la grossesse n'a été identifiée, le risque concerne donc toutes les périodes d'exposition au cours de la grossesse.

Le présent rapport ne traite que des troubles malformatifs et neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques.

1.2 Données prospectives versus rétrospectives

Une distinction est faite entre les données prospectives et rétrospectives, puisque celles-ci ne permettent pas les mêmes types d'exploitation.

Les données sont considérées comme prospectives lorsque les grossesses sont colligées prospectivement, à savoir lorsque l'exposition est connue avant les informations sur l'issue de grossesse (diagnostic prénatal ou issue de grossesse)².

Les données sont considérées comme rétrospectives lorsque les grossesses sont colligées rétrospectivement, à savoir lorsque l'exposition est connue en même temps ou après les informations sur l'issue de grossesse (diagnostic prénatal ou issue de grossesse). A noter qu'en raison des biais de notification, les données de notifications spontanées issues de la pharmacovigilance, colligées rétrospectivement ne permettent pas d'estimer une fréquence de troubles qui puisse être comparée à la fréquence en population générale, mais ont un intérêt pour identifier une éventuelle sur-représentation de certains troubles par rapport à d'autres ou un éventuel tableau malformatif particulier.

² Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data (EMA/CHMP/313666/2005)

2 Données de la littérature scientifique

2.1 Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a porté sur les études épidémiologiques concernant le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques. Les publications ont été identifiées par une recherche dans Pubmed pour chaque antiépileptique individuellement, avec les mots clés « Substance and pregnancy » (la plus récente recherche datant du 01 septembre 2015)³. Les bibliographies des articles pertinents ont également été examinées afin d'identifier des références supplémentaires qui n'auraient pas été identifiées par la recherche effectuée. La base de données de la collaboration Cochrane a également été consultée.

2.2 Critère d'inclusion

De manière générale, les critères d'inclusion sont les suivants :

- études originales ou méta-analyses présentant des résultats d'études épidémiologiques transversales, cas-témoin, cohorte, ou se basant sur des registres ;
- publications étudiant les troubles considérés (malformations et/ou troubles neuro-développementaux) ;
- études fournissant des résultats par type d'antiépileptique (et non pour les antiépileptiques considérés « ensemble ») ;
- études de langue anglaise ou française.

Au vu des critères d'inclusion considérés, ne sont pas retenus les case-reports, les revues de la littérature et les études relatives à des données pré-cliniques, sur le risque néonatal, sur l'allaitement ou la fertilité. Il est à noter que dans les études fournissant les données après exposition à la substance seule et à la substance en co-administration, seules les données faisant suite à une exposition en monothérapie sont rapportées.

2.3 Critère de sélection

2.3.1 Risque malformatif

Au vu du nombre très important de publications concernant le risque malformatif des antiépileptiques, deux stratégies ont été utilisées, suivant le niveau de données disponibles.

▪ Substances ayant un nombre très important de données disponibles

S'agissant des substances pour lesquelles un nombre très important de données est disponible dans les études de registres (> 5000 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse en monothérapie), le présent rapport ne s'attache pas à décrire de manière exhaustive les études actuellement disponibles dans la littérature scientifique. Ainsi, pour la carbamazépine, la lamotrigine et le valproate :

- la fréquence globale de malformations ne sera étudiée qu'au travers des études de plus grande ampleur en termes de nombres de grossesses exposées recueillies prospectivement, à savoir les registres spécifiques « Antiépileptiques & Grossesse » et les registres populationnels ;
- le risque spécifique de certains types de malformations n'étant pas nécessairement étudié dans les registres spécifiques « Antiépileptiques & Grossesse » et les registres populationnels, les études s'intéressant au risque spécifique de certains types de malformations seront considérées dans le présent rapport.

▪ Substances n'ayant pas un nombre très important de données disponibles

S'agissant des substances pour lesquelles les études de registres ne recensent pas un nombre très important de données (< 5000 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse en monothérapie), le présent rapport s'attache à décrire de la manière la plus exhaustive possible les études actuellement disponibles dans la littérature scientifique.

2.3.2 Risque neuro-développemental

Le présent rapport s'attache à décrire de la manière la plus exhaustive possible les études actuellement disponibles dans la littérature scientifique.

³ Les nouvelles études publiées pendant la période de revue des données et de rédaction de ce rapport (c'est à dire entre le 1er 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 (Patomo 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.

2.4 Revue des données de la littérature par les laboratoires

En parallèle, une revue des données de la littérature a été demandée aux laboratoires titulaires d'une Autorisation de mise sur le marché des substances concernées. Les publications identifiées dans le cadre de cette revue et non identifiées par la recherche « interne » ont été intégrées à l'analyse.

3 Données de pharmacovigilance

Une analyse des données de sécurité cumulées jusqu'au 1 septembre 2015, en France et à l'international, en ce qui concerne les expositions pendant la grossesse, a été demandée aux laboratoires titulaires d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités concernées. Il a été demandé que cette revue cumulée soit réalisée conformément aux recommandations de la ligne directrice « *Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data* (EMA/CHMP/313666/2005) », et notamment de distinguer les cas prospectifs des cas rétrospectifs, ainsi que les périodes d'exposition (cf. Annexe 3 du guideline). En outre, les cas survenus après une exposition en monothérapie devaient faire l'objet d'une analyse spécifique séparée.

3.1 Risque malformatif

De la même manière que pour les données issues de la littérature scientifique, deux stratégies ont été utilisées, suivant le niveau de données disponibles.

▪ **Substances ayant un nombre très important de données disponibles**

S'agissant des substances pour lesquelles un nombre très important de données est disponible dans les études de registres (> 5000 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse en monothérapie), les données de notifications spontanées issues de la pharmacovigilance ne sont pas présentées dans le présent rapport. Pour ces substances, seules les données les plus robustes méthodologiquement (études avec des groupes comparateurs, période d'exposition connue, prises en compte des facteurs de risque potentiels, taille de l'étude, ...) ont été considérées ici.

▪ **Substances n'ayant pas un nombre très important de données disponibles**

S'agissant des substances pour lesquelles les études de registres ne recensent pas un nombre très important de données (< 5000 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse en monothérapie), les données de pharmacovigilance sont rapportées dans le présent rapport. De surcroît, pour les substances pour lesquelles les données dans la littérature scientifique sont limitées (< 300 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse en monothérapie, recueillies prospectivement), une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015⁴.

3.2 Risque neuro-développemental

Les données de pharmacovigilance relatives au risque neuro-développemental sont rapportées dans le présent rapport.

4 Analyse et présentation des données

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. Les données disponibles sont présentées de la manière suivante :

- Analyse compilée des données disponibles par substance, selon le découpage suivant :
 - Risque malformatif :
 - Fréquence globale
 - Types de malformations observées
 - Relation effet-dose
 - Risque neuro-développemental :
 - Quotient de développement (QD) / Quotient intellectuel (QI)
 - Retards de développement
 - Troubles du comportement
 - Contraception
- En annexes, sont décrites de façon globale les principales études, selon le découpage suivant :
 - Etudes considérant plusieurs antiépileptiques dans la même étude :
 - Etudes basées sur des registres

⁴ Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

- Etudes prospectives
- Etudes rétrospectives
- Méta-analyse
- Etudes investiguant un type spécifique de malformation
- Etudes se focalisant spécifiquement sur un antiépileptique

DESCRIPTION GENERALE DES ETUDES DE LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE portant sur plusieurs antiépileptiques

1 Etudes sur le risque malformatif

A noter que par défaut, sauf indication contraire spécifiée dans le texte, les termes « risque malformatif », « malformations » ou « malformations congénitales » concernent les malformations congénitales majeures.

Les données relatives au risque malformatif sont issues de différents types d'études, parmi lesquels :

- les registres antiépileptiques & grossesse
- les registres populationnels
- les études prospectives (cohortes)
- les études rétrospectives (cohortes et cas-témoins)

Une description détaillée des principales études portant sur les antiépileptiques concernés est réalisée en Annexe 1, seuls les principaux résultats sont repris dans ce chapitre. En outre, **seules les études épidémiologiques évaluant, au sein d'une même étude, l'impact de plusieurs antiépileptiques sont résumées dans ce chapitre**, les études portant spécifiquement sur un antiépileptique seront reprises directement dans le chapitre concernant l'antiépileptique en question.

1.1 Etudes basées sur des registres

Les principales données issues des registres antiépileptiques & grossesse et des registres populationnels existants sont résumées dans les tableaux ci-dessous. Il convient de noter que les résultats des registres antiépileptiques & grossesse ont été régulièrement publiés, ainsi seuls les résultats issus de la dernière mise à jour relative à la substance considérée sont rapportés dans le présent rapport. A titre d'exemple :

- les résultats du registre NAAED ont été régulièrement publiés (par exemple, [Holmes et al., 2001](#) ; [Holmes et al., 2004a](#) ; [Meador et al., 2006](#) ; [Holmes et al., 2011](#) ; [Hernandez-Diaz et al., 2012](#)), mais seuls les résultats issus de la dernière mise à jour sont rapportés dans le présent rapport ([Hernandez-Diaz et al., 2012](#)).
- les résultats de l'ensemble du registre UKEPR ont été publiés en 2006 ([Morrow et al., 2006](#)) puis une mise à jour a été publiée en 2008 pour le topiramate ([Hunt et al., 2008](#)) et en 2014 concernant la lamotrigine, la carbamazépine et le valproate ([Campbell et al., 2014](#)). Ainsi pour ces 3 substances, les données ont été colligées jusqu'à décembre 2012, tandis que pour les autres antiépileptiques, la date limite de collecte est mars 2005.
- les résultats du registre australien ont été régulièrement publiés (à titre d'exemple, [Vajda et al., 2003](#) ; [Vajda et al., 2006](#) ; [Vajda et al., 2013](#) ; [Vajda et al., 2014](#)), mais seuls les résultats issus de la dernière mise à jour sont rapportés dans le présent rapport ([Vajda et al., 2014](#) et [Vajda et al., 2016](#) suivant les substances).

Il en est de même pour les données obtenues par croisement des registres suédois, pour lesquelles seules les données issues de la dernière publication ([Kallen et al., 2013](#)) est rapportée dans le présent rapport ([Wide et al., 2004](#) non présenté dans l'analyse des données).

▪ **Registres Antiépileptiques & grossesse**

Les registres antiépileptiques & grossesse sont des registres observationnels, prospectifs, initiés dans la fin des années 1990 et ayant pour objectif d'évaluer le risque des différents antiépileptiques lors de leur utilisation au cours de la grossesse. Les méthodologies variant entre ces registres, notamment en termes de lieu, population contrôle, durée de suivi (etc.), les principales caractéristiques des registres existants sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques des registres Antiépileptiques & grossesse

Registre	Collecte (dernière publication)	Pays inclus	Prospectif / rétrospectif	Exposition	Durée de suivi	Indication	Groupes contrôles	Autres données disponibles	Ajustement / appariement
UKEPR (UK and Ireland epilepsy and Pregnancy registers)	1996 – 2005 (Morrow et al., 2006) 1996 – 2012 (Campbell et al., 2014)	Irlande et Royaume Uni	Prospectif	Au moins au 1 ^{er} trimestre (T1)	3 mois	Epilepsie	- Epileptiques traitées par carbamazépine (Morrow et al., 2006) - Epileptiques non traitées (Campbell et al., 2014)	- Dose effet - Types de malformations	Age à l'accouchement, parité, antécédents familiaux de malformations congénitales, supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique, et sexe de l'enfant.
NAAED (North American antiepileptic drug Pregnancy Registry)	1997 – 2011 (Hernandez-Diaz et al., 2012)	Etats Unis et Canada	- Prospectif « pur » - Prospectif « traditionnel », (quelques informations sur le fœtus sont connues, typiquement suite à l'échographie réalisée entre 16 et 20 SG).	Au moins au 1 ^{er} trimestre (T1)	3 mois	Quelle que soit l'indication	- Non épileptiques non traitées de l'entourage (amis et famille) - Epileptiques traitées par lamotrigine. - Groupe externe (population générale « Brigham and Women's Hospital in Boston »)	- Dose effet - Types de malformations	Facteurs de risque considérés : âge maternel, ethnicité, niveau d'éducation, consommation d'alcool, tabagisme, supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique, consommation de drogues, l'année et maladies chroniques.
EURAP (International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy)	1999 - 2016 (Tomson et al., 2018)	42 pays (Europe, Australie, Asie, Amérique du Sud et Afrique)	Prospectif	Au moins au 1 ^{er} trimestre (T1)	1 an	Quelle que soit l'indication	/	- Dose effet - Types de malformations Inclut les données des registres Australien et Indien	/
Australian Register of Antiepileptic drugs in Pregnancy Registry	1998 – 2013 (Vajda et al., 2014) 1998 – ? (Vajda et al., 2016)	Australie	Prospectif	Au moins au 1 ^{er} trimestre (T1)			- Epileptiques non traitées	- Types de malformations	/

▪ **Registres populationnels**

Il s'agit d'études conduites rétrospectivement, par croisement de registres nationaux, qui ne sont pas spécifiquement destinés à répondre au problème particulier de l'exposition *in utero* aux antiépileptiques. Les méthodologies variant entre ces études, les principales caractéristiques des registres populationnels ayant investigué le risque lié à l'exposition *in utero* au cours de la grossesse, sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques des registres populationnels

Registre	Collecte (dernière publication)	Pays inclus	Prospectif / rétrospectif	Exposition	Groupes contrôles	Autres données	Com-mentaires	Ajustement / appariement
Registre norvégien des naissances	1999 – 2011 (Veiby <i>et al.</i> , 2014)	Norvège	Analyse rétrospective, mais enregistrement peut être prospectif	Pendant la grossesse	Non épileptique non traité	Types de malformations		Age maternel, parité, tabagisme, supplémentation en folate et pathologies maternelles chroniques (autre que l'épilepsie)
Registre danois des naissances	1996 – 2008 (Molgaard-Nielsen <i>et al.</i> , 2011)	Danemark	Analyse rétrospective, mais enregistrement peut être prospectif	Au moins au 1er trimestre (T1)	Non traité par antiépileptiques		Pas de distinction de mono- et polythérapie	Utilisation d'antiépileptique de l'ancienne génération au 1 ^{er} trimestre et diagnostic de l'épilepsie avant le 2nd trimestre (considérés mais sans impact : année de naissance, âge maternel, parité, pays d'origine, pays de résidence, niveau d'éducation et socio-économique, tabagisme antécédents d'anomalies congénitales dans la fratrie)
Registre finlandais des naissances	1991 – 2000 (Artama <i>et al.</i> , 2005)	Finlande	Analyse rétrospective, mais enregistrement peut être prospectif	Au moins au 1er trimestre (T1)	Non traité par antiépileptiques	Dose effet	Malformations mineures et majeures	Ajustement sur âge maternel et parité ne modifient pas les résultats
Registre suédois des naissances	1995-2001 (Wide <i>et al.</i> , 2004)	Suède	Rétrospectif, mais collecte prospective des données	Début de grossesse	Epileptiques traitées par carbamazépine	Types de malformations		Année de naissance, âge maternel, parité et tabagisme
	1996-2011 (Kallen <i>et al.</i> , 2013)				Population générale			Année de naissance, âge maternel, parité, tabagisme et indice de masse corporelle
Registre médical islandais des naissances	1972 – 1990 (Olafsson <i>et al.</i> , 1998)	Islande	Analyse rétrospective, mais enregistrement peut être prospectif	Non précisé	Population générale		Pas de distinction de mono- et polythérapie	
Données ANSM/ CNAM	2011-2015	France	Analyse rétrospective	Délivrance durant les 2 premiers mois de grossesse	Non traité par antiépileptiques	Types de malformations	En raison du codage de qualité de grossesse de insuffisante pour certaines malformations dans le PMSI, il n'a pas été possible d'analyser l'ensemble des malformations congénitales majeures. Au total, 26 malformations majeures identifiables à partir des informations disponibles dans le SNIIRAM ont été sélectionnées.	Âge au début de la grossesse, année de fin de grossesse, région de résidence, affiliation à la CMU-C, supplémentation en acide folique, autres médicaments tératogènes, médicaments psychotropes, pathologies maternelles (psychiatriques, retard mental, diabète pré-gestationnel, hypertension artérielle), antécédents d'anomalies chromosomiques, exposition à des infections tératogènes pendant la grossesse, présence d'indicateur de consommation d'alcool, de tabac et d'autres substances psychoactives, présence d'anomalies chromosomiques associés chez le nouveau-né.

Tableau 5 : Résumé des taux de malformations observés pour les antiépileptiques 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)															Contrôles	
	Valproate	Carbama-zépine	Lamotrigine	Phénytoïne	Phénobar-bital	Lévétira-cétam	Oxcarba-zépine	Topiramate	Gabapen-tine	Préga-baline	Ethosuxi-mde	Viga-b-atrin	Felba-mate	Zonis-amide	Non épileptique	Epileptique non traité	
Registres antiépileptiques et grossesse																	
EURAP (Tomson <i>et al.</i> , 2018) – T1 International (42 pays)	10,3 % (8,8 -12,0) (142/1381)	5,5 % (4,5 – 6,6) (107/1957)	2,9 % (2,3 - 3,7) (74/2517)	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)	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)	/	/	
NAAED (Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012) – T1 Nord Américain	9,3 % (6,4–13,0) (30/323)	3,0 % (2,1–4,2) (31/1033)	2,0 % (1,4-2,8) (31/1562)	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)	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)	/	
UKEPR (Campbell <i>et al.</i> , 2014 ; Morrow <i>et al.</i> , 2006) - T1- Royaume Uni et Irlande	6,7 % (5,5 – 8,3) (82/1220)	2,6 % (1,9 – 3,5) (43/1657)	2,3 % (1,8-3,1) (49/2098)	3,7 % (1,3 – 10,2) (3/82)	/	/ (0,0 – 14,9) (0/22)	/	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)	
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)*	1,89 % (2/106)	5,9 % (1/17)	1,96 % (1/51)	/ (0/14)	/	/ (0/4)	/ (0/1)	/	/	/	2,19 % (4/183)	
Registre spécifique d'un antiépileptique (laboratoires) - T1	/	/	2,2 % (1,6 – 3,1) (35/1558) ^{††}	/	/	/	/	/	/ (0/11) ^{†††}	/	/	/	/	/	/	/	
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 %** (0/37)**	7,4 % (2/27)	1,7 % (2/118)	1,8 % (1/57)	4,2 % (2/48)	/ (0/39)**	3,3 % (1/30)	/	/ (0/14) **	/	/	2,9 % (22371/ 771412) [†]	2,8 % (106/ 3773) [†]	
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)	/	/	/	/	/	/	/	/	2,8 % (26/939)	
Registre suédois des naissances (Kallen <i>et al.</i> , 2013) – Début grossesse	8,9 % (62/697)	3,8 % (58/1511)	3,4 % (np) (37/1084)	8,6 % (12/140)	11,8 % (2/17)	1,8 % (1/57)	10,0 % (10/40)	12,2 % (6/49)	1,7 % (2/119)	/	8,3 % (1/12)	/ (0/3)	/	33 % (1/3)	3,1 % (49499/ 1575847)	/	
Registre danois des naissances (Molgaard-Nielsen <i>et al.</i> , 2011) - T1 (inclut polythérapies)**	/	/	3,7 %** (np) (38/1019)**	/	/	0 %** (0/58)**	2,8 %** (11/393)**	4,6 %** (5/108)**	1,7 %** (1/59)**	/	/	/	/	/	2,4 % (19911/ 836263)	/	
Registre médical islandais des naissances (Olafsson <i>et al.</i> , 1998) - np – (inclut les polythérapies)**	4,5 %** (2/44)**	1,2 %** (1/84)**	/	7,7 %** (7/91)**	8,7 %** (8/92)**	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2,2 %	4,8 % (2/42)	
Données Françaises de l'Assurance maladie (ANSM/CNAM 2017) (26 malfo majeures)- T1	Epilepsie : 4,44%(41/924) TBP : 2,23 % (16/719).	1,23% 6/467	1,36% 40/2950	/	2,5% (2/80)	1,01% (6/594)	0,71% (1/140)	2,3% (12/521)	0,54% (2/372)	1,48% (25/1691))	/	/	/	/	0,99% (18 620 / 1 883 556)		
Méta-analyses																	
Samren <i>et al.</i> , 1997 Méta-analyse 5 études*** (Prospectives)	9 % (16/184)	8 % (22/280)	/	6 % (9/141)	10 % (5/48)	/	/	/	/	/	8 % (1/13)	/	/	/	8 % (12/158) (2 études)	/	
Meador <i>et al.</i> , 2008 (Malfo mineures et majeures)	10,73 % (8,16 -13,29) (np/2097)	4,62 % (3,48- 5,76) (np/4411)	/	7,36 % (3,60–11,11) (np/1198)	4,91 % (3,22–6,59) (np/945)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	3,27 % (1,37–5,17) (4487/108084)	/	
Weston <i>et al.</i> , 2016 (jusqu'à Septembre 2015) (31 études****)	10,93 % (8,9–13,13) (np/2565)	4,93 % (3,84–6,16) (np/4666)	2,31 % (1,87–2,78) (np/4195)	6,26 % (4,37- 8,47) (np/1279)	7,10 % (5,36–9,08) (np/709)	1,77 % (0,98 – 2,79) (np/817)	2,39 % (0,85 – 4,68) (np/238)	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 ; *Phénobarbitone et primidone ; ** Mono- et polythérapie ; † : non mentionné par les auteurs, retrouvé à partir des données fournies dans la publication ; np : non précisé ; T1 : exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse ; tbp / Troubles bipolaires ; ***Etudes incluses : Koch *et al.*, 1992 ; Kleppel *et al.*, 1986 puis 1988, Hiilesmaa *et al.*, 1982 ; Omtzigt *et al.*, 1992 et Lindhout *et al.*, 1984) ; **** 31 études : cohortes prospectives, cohortes basées sur registres « grossesse » et essais cliniques randomisés ††Cunnington *et al.*, 2011 ; ††† Montouris *et al.*, 2003.

1.2 Etudes de cohortes prospectives, études rétrospectives

Les études sont considérées prospectives lorsque l'inclusion des femmes enceintes est réalisée prospectivement, c'est-à-dire avant que l'issue de la grossesse soit connue. Les données issues de ces études sont détaillées en Annexe, seuls les principaux résultats sont repris dans ce chapitre.

En outre, **seules les études épidémiologiques évaluant, au sein d'une même étude, l'impact de plusieurs antiépileptiques sont résumées dans ce chapitre**, les études portant spécifiquement sur un antiépileptique seront reprises directement dans le chapitre concernant l'antiépileptique en question.

Au regard des études sus décrites, les remarques suivantes peuvent d'ores et déjà être formulées :

- les méthodologies diffèrent entre les études actuellement disponibles. Il est à noter que les études les plus récentes font appel à des protocoles méthodologiques plus rigoureux et un nombre de grossesses exposées plus important
- les fréquences de malformations diffèrent en fonction des substances étudiées.

Tableau 6 : Résumé des taux de malformations observés pour les antiépileptiques dans les principales études prospectives, rétrospectives (hors registres) étudiant plusieurs antiépileptiques

	Valproate % (n/N)	Carbama- zépine % (n/N)	Lamo- trigine % (n/N)	Phénytoïne % (n/N)	Phénobarbital % (n/N)	Primidone % (n/N)	Lévétiracétam % (n/N)	Oxcarba- zépine % (n/N)	Topiramate % (n/N)	Etho- suximide	Contrôles	
											Non épileptique	Epileptique non traité
ETUDES PROSPECTIVES												
Wladimiroff <i>et al.</i> , 1988 - T1	6,1 % (2/33)	4,4 % (2/45)	/	7,4 % (2/27)	5,9 % (1/17)	/	/	/	/	/	/	/
Gladstone <i>et al.</i> , 1992	/	6,7 % (1/15)	/	(/16)	/	/	/	/	/	/	/	/
Oguni <i>et al.</i> , 1992 - T1	27% (4/15)	16 % (5/32)	/	14 % (6/44)	20 % (2/10)	/	/	/	/	/	/	0% (0/8)
Kaneko <i>et al.</i> , 1993 – Pendant la grossesse	10 % (4/40)	6,5 % (3/46)	/	2,3 % (1/44)	0 % (0/14)	/	/	/	/	/	/	/
Waters <i>et al.</i> , 1994 – Pendant la grossesse (72 % T1) (Malfo mineures, majeures et décès)	/	3 % (1/33)	/	10,7 % (3/28)	23,8% (5/21)	/	/	/	/	/	3,4 % (12/355)	0 % (0/15)
Canger <i>et al.</i> , 1999 (incluant Battino <i>et al.</i> , 1992) - T1	15,9 % (7/44)	9,7 % (11/113)	/	6,5 % (2/31)	3,6 % (3/83)	5,7 % (2/35)	/	/	/	/	/	0 % (0/25)
Kaneko <i>et al.</i> , 1999 - T1	11,1 % (9/81)	5,7 % (9/158)	/	9,1 % (12/132)	5,1 % (4/79)	14,3 % (5/35)	/	/	/	/	/	3,1 % (3/98)
Hvas <i>et al.</i> , 2000 - T1	16,7 % (2/12)	5,4 % (2/37)	/	0 % (0/1)	/	/	/	0 % (0/7)	/	/	1,2 % (280/24094)	0 % (0/106)
Holmes <i>et al.</i> , 2001 – Pendant la grossesse	/	5,2 % (3/58)	/	3,4 % (3/87)	4,7 % (3/64)	/	/	/	/	/	1,8 % (9/508)	0 % (0/98)
Kaaja <i>et al.</i> , 2003 - T1	6,6 % (4/61)	2,8 % (10/363)	/	2,4 % (3/124)	0 % (0/5)	/	/	11,1 % (1/9)	/	/	/	0,8 % (2/239)
Sabers <i>et al.</i> , 2004 - T1	7 %** (2/30)	0 % ** (0/18)	2 %** (1/51)	/	/	/	/	5 %** (2/37)	/	/	/	0 % (0/9)
Cassina <i>et al.</i> , 2003 - T1	6,7 % (3/45)	5,7 % (5/88)	0% (0/23)	/	/	/	/	/	/	/	3,1 % (25/803)	/
Eroglu <i>et al.</i> , 2008 – np	13 % (2/15)	7 % (3/46)	/	14 % (2/14)	20 % (1/5)	/	/	/	/	/	/	/

	Valproate % (n/N)	Carbama- zépine % (n/N)	Lamo- trigine % (n/N)	Phénytoïne % (n/N)	Phénobarbital % (n/N)	Primidone % (n/N)	Lévétiracétam % (n/N)	Oxcarba- zépine % (n/N)	Topiramate % (n/N)	Etho- suximide	Contrôles	
											Non épileptique	Epileptique non traité
ETUDES RETROSPECTIVES												
Bertollini <i>et al.</i> , 1987 – Début de grossesse	8,2 % (4/62)	1,4 % (1/70)	/	4,6 % (7/153)	2,8 % (7/250)	/	/	/	/	0 % (0/8)	/	/
Samren <i>et al.</i> , 1999 - T1	6 % (9/158)	4 % (14/376)	/	0,7 % (1/151)	3 % (5/172)	/	/	0 % (0/2)	/	0 % (0/9)	1,5 % (29/2000)	/
Al Bunyan M, Abo-Talib Z. 1999 – np	0 % (0/5)	3,2 % (1/31)	/	0 % (0/9)	0 % (0/2)	/	/	/	/	/	/	0 % (0/10)
Dean <i>et al.</i> , 2002 - T1	10,6 % (5/47)	11,4 % (8/70)	/	16 % (4/25)	9,8 % (6/61)	/	/	/	/	/	/	5,3 % (2/38)
Kini <i>et al.</i> , 2006 – Pendant la grossesse	14 % (9/63)	5 % (5/94)	/	4 % (1/26)	/	/	/	/	/	/	/	4 % (4/101)
Mawer <i>et al.</i> , 2010 - np	11,3 % (6/53)	3 % (2/66)	5,4 % (2/37)	0 % (0/7)	/	/	/	/	/	/	2,1 % (6/285)	2,4 % (1/41)

2 Etudes sur le risque neurodéveloppemental

Les données relatives au risque neurodéveloppemental sont issues de différents types d'études, parmi lesquels :

- les registres antiépileptiques & grossesse
- les registres populationnels
- les études prospectives (cohortes)
- les études rétrospectives (cohortes)

Une description détaillée des principales études portant sur les antiépileptiques concernés est réalisée en Annexe 2. Seules les méthodologies des études basées sur des registres sont reprises dans ce chapitre.

Les études se sont intéressées à différents troubles neurodéveloppementaux. Ainsi, ceux-ci seront discutés par types de troubles :

- Quotient de développement (QD) / Quotient intellectuel (QI) ;
- Retards de développement (aspect catégoriel QD/QI, troubles des apprentissages, retards d'acquisition...) ;
- Domaines spécifiques (fonctions mnésiques, exécutives, motrices, adaptatives, autres)
- Troubles du comportement (troubles du spectre autistique (TSA), trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH ou ADHD en anglais).

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 :
 - o a) le trouble autistique,
 - o b) le syndrome de Rett,
 - o c) le trouble désintégratif de l'enfance,
 - o d) le syndrome d'Asperger,
 - o 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 *Austim 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 » (F.84) 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).

A noter que le terme « traits autistiques », ne correspond à aucune nomenclature ou classification internationale reconnue.

2.1 Etudes basées sur des registres

▪ **Registres Antiépileptiques & grossesse**

Les registres antiépileptiques & grossesse sont des registres observationnels, prospectifs, initiés dans la fin des années 1990 et ayant pour objectif d'évaluer le risque des différents antiépileptiques lors de leur utilisation au cours de la grossesse. Les méthodologies varient entre ces registres, notamment en termes de lieu, population contrôle, durée de suivi (etc.), les principales caractéristiques des registres existants sont résumées dans le tableau ci-dessous.

▪ **Registres populationnels**

Il s'agit d'études conduites rétrospectivement, par croisement de registres nationaux, qui ne sont pas spécifiquement destinés à répondre au problème particulier de l'exposition *in utero* aux antiépileptiques. Les méthodologies varient entre ces études, les principales caractéristiques des registres populationnels ayant investigué le risque lié à l'exposition *in utero* au cours de la grossesse, sont résumées dans le tableau ci-dessous.

2.2 Etudes de cohortes prospectives, études rétrospectives et méta-analyses

Les études sont considérées prospectives lorsque l'inclusion des femmes enceintes est réalisée prospectivement, c'est-à-dire avant que l'issue de la grossesse soit connue. Les données issues de ces études sont détaillées en Annexe 2.

Au regard des études disponibles et décrites Annexe 2, les remarques suivantes peuvent d'ores et déjà être formulées :

- la qualité des études est variable ;
- les méthodologies diffèrent entre les études actuellement disponibles. Les études les plus récentes tendent à être de plus grande taille, rapportent les résultats individuels des antiépileptiques et font appel à des protocoles méthodologiques plus rigoureux, avec, en particulier, des évaluations réalisées en aveugle, des critères d'inclusion plus stricts qui éliminent les biais de sélection, la prise en compte de facteurs de confusion pertinents tels que le statut socio-économique, le niveau d'études et/ou le QI maternel, ce qui est indispensable dans l'analyse sur le développement intellectuel des enfants exposés *in utero*.
- les résultats des études actuellement disponibles quant à la survenue de troubles à distance varient en fonction des substances étudiées.

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques des registres Antiépileptiques & grossesse et des registres populationnels portant sur le risque neurodéveloppemental

Registre	Collecte (dernière publication)	Prospectif / rétrospectif	Durée de suivi	Exclusions	Antiépileptiques étudiés	Groupes contrôles	Types de troubles étudiés	Ajustement / appariement
REGISTRES PROSPECTIFS ANTIEPILEPTIQUES ET GROSSESSE								
Liverpool and Manchester Neurodevelopment group (UK)	2000 – 2006 (Bromley <i>et al.</i> , 2010)	- Prospectif - En aveugle - Epileptiques	< 2 ans		- CBZ - LTG - VPA	- Non épileptique - Epileptique non traité	- QD - QD < 84	Mêmes hôpitaux et appariés sur l'âge (par classe d'âge de 5 ans) et la parité. Ajustement sur QI maternel, âge maternel, type d'épilepsie, statut socio-économique maternel, âge gestationnel à la naissance et âge de l'enfant
	2000 – 2004 (Baker <i>et al.</i> , 2015)		6 ans				- QI - QI < 85 - Besoin de soutien scolaire	Mêmes hôpitaux et appariés sur l'âge (par classe d'âge de 5 ans), la parité, l'emploi et le lieu de résidence. 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.
	2000 – 2006 (Bromley <i>et al.</i> , 2008 ; Bromley <i>et al.</i> , 2013)		6 ans (79 %)				- Trouble du spectre autistique, déficit d'attention avec ou sans hyperactivité, dyspraxie	Analyse régression multiple
UKEPR (UK and Ireland epilepsy and Pregnancy registers) (Irlande)	1996 – 2004 (Cummings <i>et al.</i> , 2011)	- Prospectif - En aveugle - Epileptiques	< 8 ans (moy : 3 ans)	Enfants nés avant 35 SA	- CBZ - LTG - VPA	- Non épileptique	- Retards psychomoteurs (QD/QI)	Age, sexe et statut socio-économique. Les analyses univariées montrent que l'exposition <i>in utero</i> 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.
NEAD (Neuro-developmental effects of antiepileptic drug)	1999 – 2004 (Meador <i>et al.</i> , 2009 ; Cohen <i>et al.</i> , 2011 ; Meador <i>et al.</i> , 2012 ; Meador <i>et al.</i> , 2013)	- Prospectif - En aveugle - Quelle que soit l'indication	2-3 ans ; 4,5 ans et 6 ans	Femmes ayant un QI < 70, positives pour la syphilis ou le HIV, ayant une pathologie cérébrale évolutive ou d'autres pathologies majeures (ex : diabète), exposées	- CBZ - LTG - PHE - VPA	- Femmes traitées par valproate	- QD - QI - QD < 70 - QD < 85 - QI < 70 - QI < 85 - Fonctions exécutives - Fonctions mnésiques	Potentiels facteurs confondants testés : QI maternel, type d'antiépileptique, dose standardisée, âge gestationnel à la naissance, supplémentation préconceptionnelle en acide folique, âge maternel, ethnicité, niveau d'éducation maternel, type d'épilepsie ou de crises, fréquence de crises au cours de la grossesse, lieu, statut socio-économique, statut professionnel, tabagisme, consommation d'alcool, traitement concomitant, poids de naissance, grossesse désirée ou non, compliance au traitement antiépileptique, anomalies congénitales ou complications pour les grossesses présentes et passées, allaitement.

Registre	Collecte (dernière publication)	Prospectif / rétrospectif	Durée de suivi	Exclusions	Antiépileptiques étudiés	Groupes contrôles	Types de troubles étudiés	Ajustement / appariement
Etats Unis et Royaume Uni	1999 – 2004 (Mc Vearry <i>et al.</i> , 2009 ; Cohen <i>et al.</i> , 2011 ; Cohen <i>et al.</i> , 2013 ; Deshmukh <i>et al.</i> , 2016)		- 3 ans - 6 ans	à des agents tératogènes, ayant une mauvaise observance au traitement antiépileptique, ayant abusé de drogues l'année précédente (ou séquelles d'abus).	- CBZ - LTG - VPA	- Entre les groupes de traitement	- Créativité - Développement moteur - Fonctionnement adaptatif - Fonctionnement émotionnel/ Comportemental	Après analyse, les facteurs influant sur le QI retenus sont : l'antiépileptique, la dose standardisée, le QI maternel, l'âge maternel, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation préconceptionnelle en acide folique.
Australian Pregnancy Registry	2007 – 2009 (Nadebaum <i>et al.</i> , 2011)	- Prospectif - En aveugle - Epileptiques	6-8 ans	Enfants porteurs de malformation	- CBZ - LTG - VPA	- Entre les groupes de traitement	- QD - QI - Retards de langage	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.
Australie	2007 – 2010 (Wood <i>et al.</i> , 2015)				- CBZ - VPA	- Entre les groupes de traitement	- Troubles du spectre autistique	Les analyses prennent en compte les crises au cours de la grossesse, la consommation de marijuana, la supplémentation en acide folique, le QI maternel et le niveau socioéconomique.
Registre Epilepsie et Grossesse Kerala	1988 – 2004 (Thomas <i>et al.</i> , 2007 ; 2008)	- Prospectif - En aveugle - Epileptiques	3 ans 6 ans	/	- CBZ - PB - PHE - VPA - Autres	- Entre les groupes de traitement - Non épileptiques	- QD - QD < 84 - QI - Test de langage (test adapté de test validé, mais validation ?)	Groupe contrôle constitué d'enfants nés de mères non épileptiques appariés sur l'âge et ayant un niveau d'études maternel comparable. Mais les comparaisons faites entre antiépileptiques ne tiennent pas compte des paramètres maternels.
Inde	1988 – 2004 (Gopinath <i>et al.</i> , 2015)		10-12 ans		- CBZ - Clonazepam - LTG - PB - PHE - VPA	- Autres groupes de traitement	- QI	Appariement sexe et âge. Le groupe d'étude et le groupe contrôle sont comparables en termes de QI maternel mais statistiquement différents pour ce qui est du poids de naissance, de l'indice de masse corporel et le niveau d'études maternel et paternel. Les comparaisons faites entre antiépileptiques ne tiennent pas compte des paramètres maternels.
REGISTRES POPULATIONNELS								
Croisement de registres danois	1996 – 2006 (Christensen <i>et al.</i> , 2013)	- Rétrospectif - ICD-10	4-14 ans (médiane 8,85 ans)		- CBZ - Clonazepam - LTG - OXC - VPA	- Non exposés	- Troubles du spectre autistique - Autisme infantile	Ajustement sur 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)
Croisement de registres suédois	1973 – 1986 (Forsberg <i>et al.</i> , 2011)	-Rétrospectif - Registre scolaire	16 ans		- CBZ - PHE		- Réussite scolaire	

CBZ : carbamazépine, LTG : lamotrigine, OXC : oxcarbazépine, PB : phénobarbital, PHE : phénytoïne, QD : quotient de développement, QI : quotient intellectuel, UK : Royaume Uni, VPA : valproate.

RESULTATS COMPILES PAR SUBSTANCE

1 Carbamazépine

1.1 Données animales

- RCP du Princeps

Non renseignée.

- Données additionnelles issues du Briggs

La carbamazépine a montré une tératogénicité chez le rat, à types de fentes palatines, pied bots, anophtalmies, cotes.

1.2 Données pharmacocinétiques

La carbamazépine passe le placenta et les concentrations retrouvées dans le cordon ombilical sont équivalentes aux concentrations plasmatiques maternelles ([Harden et al., 2009](#)).

1.3 Risque malformatif

1.3.1 Fréquence globale de malformations et estimations de risque

Au vu du nombre très important de données relatives à l'exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie au 1^{er} trimestre de grossesse (> 5000 issues de grossesses), seules les données issues des registres et des méta-analyses sont rapportées dans le présent rapport. En outre, pour les registres ayant régulièrement publié les résultats, seuls les résultats issus de la dernière mise à jour sont rapportés dans le présent rapport. Enfin, les résultats des études ne distinguant pas les mono- des polythérapies ne sont pas présentés ([Olafsson et al., 1998](#)). Ainsi, parmi les études disponibles, 7 études de registres ([Wide et al., 2004](#) et [Kallen et al., 2013](#) ; [Artama et al., 2005](#) ; [Tomson et al., 2018](#) ; [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) ; [Vajda et al., 2016](#) ; [Veiby et al., 2014](#) ; [Campbell et al., 2014](#)) et 4 méta-analyses ([Samren et al., 1997](#) ; [Matalon et al., 2002](#) ; [Meador et al., 2008](#) et [Jentink et al., 2010](#)) ont été retenues. Ces études sont résumées dans le Tableau 8. Néanmoins une vue d'ensemble des principales autres études disponibles est résumée dans le Tableau 9, études en partie reprises dans les méta-analyses susmentionnées.

- Etudes prospectives

- Avec un groupe témoin non épileptique non traité

[Hernandez-Diaz et al., 2012](#). Registre observationnel, prospectif Nord-Américain (Etats Unis et Canada) établi à Boston en 1997 (registre NAAED). Ce registre intègre des cas prospectifs « purs », pour lesquels aucune information sur l'issue de grossesse n'est connue lors de l'inclusion et des cas prospectifs « traditionnels », pour lesquels quelques informations sur le fœtus sont connues, typiquement suite à l'échographie réalisée entre 16 et 20 SG. Les dernières données publiées concernent la période d'étude (1997 – 2011) et les fréquences de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à une monothérapie antiépileptique utilisée au cours du 1^{er} trimestre de grossesse ont été comparées à deux groupes contrôles : (i) population contrôle composée de femmes enceintes de l'entourage (amis et famille) non exposées aux antiépileptiques (ii) population de femmes enceintes exposées à la lamotrigine. Ce registre inclut 1033 femmes exposées à la carbamazépine en monothérapie au 1^{er} trimestre et rapporte **31 cas de malformations majeures, soit un taux de malformation de 3,0 % (2,1 – 4,2) versus 1,1 % (5/442) dans le groupe contrôle constitué de femmes non épileptiques non traitées**. Ainsi, une augmentation statistiquement significative de risque est rapportée chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport au groupe contrôle non exposé RR = 2,7 (1,0 – 7,0). A noter que dans le cadre de cette évaluation, le laboratoire a fourni une mise à jour des données de ce registre (données non publiées). Dans les données actualisées au 1^{er} janvier 2015, il est rapporté 33 cas de malformations parmi les 1085 grossesses exposées à la carbamazépine seule, soit une fréquence de 3,0 % (2,1 – 4,3). Une augmentation statistiquement significative de risque est observée par comparaison au groupe interne, avec un RR = 2,2 (1,0 – 5,0) et par rapport au groupe contrôle externe avec un RR = 1,4 (0,92 - 2,0) (en ne conservant que les 24 cas de malformations diagnostiquées avant l'âge de 5 jours pour permettre la comparaison). Ces données étant du même ordre de grandeur que celles publiées, l'utilisation des données publiées sera privilégiée, sauf en ce qui concerne la comparaison à un groupe externe, puisque non réalisée dans les études publiées.

○ **Avec un groupe témoin épileptique non traité**

Aucune différence statistiquement significative du risque global de malformation n'est rapportée dans les 2 registres prospectifs considérant un groupe contrôle épileptique non traité.

[Vajda et al., 2014](#) (Registre Australien). Registre observationnel, prospectif fondé en 1998 incluant des femmes traitées par antiépileptiques, quelle que soit l'indication. Les patientes qui n'ont pas été exposées à un antiépileptique au 1^{er} trimestre étaient incluses dans un groupe contrôle. Sur la période d'étude (1998 - 2013) et après exclusion des grossesses ayant conduit à un avortement spontané, 1725 grossesses ont été colligées, parmi lesquelles 153 non exposées à des antiépileptiques au 1^{er} trimestre. Parmi les 1572 grossesses exposées à un antiépileptique au moins au 1^{er} trimestre, 1141 recevaient une monothérapie antiépileptique. Les données mettent en évidence une augmentation non statistiquement significative de la fréquence globale de malformations chez les enfants nés de femmes exposées à la carbamazépine en monothérapie au moins au 1^{er} trimestre de grossesse, avec un taux de 5,5 % (19/346) *versus* 3,3 % (5/153) pour le groupe contrôle de femmes épileptiques non exposées aux antiépileptiques, soit un RR = 2,32 (0,81 – 6,70). Dans la mise à jour publiée en 2016, les auteurs rapportent **un taux de malformations de 5,08 % (20/394) chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine versus 2,19 % (4/183) pour les enfants nés de mères épileptiques non exposées aux antiépileptiques, soit RR = 2,32 (0,11 - 6,70) et de 2,30 (1,25 – 9,35)** en incluant les grossesses prospectives et rétrospectives ([Vajda et al., 2016](#)). A noter que les données de ce registre sont incluses dans le registre EURAP.

Ce résultat est également obtenu à partir des données issues du registre observationnel, prospectif comportant le plus grand nombre de grossesses exposées à la carbamazépine (registre UKEPR du Royaume Uni et d'Irlande ([Campbell et al., 2014](#))). Ce registre inclut les grossesses des femmes épileptiques, traitées ou non par antiépileptiques, en mono- ou polythérapie au 1^{er} trimestre de grossesse. Sont exclues les grossesses recueillies rétrospectivement, celles pour lesquelles un traitement antiépileptique n'a été administré qu'au 2nd ou 3^{ème} trimestre de grossesse. Les dernières données disponibles pour la carbamazépine concernent la période 1996 – 2012 et font état de **43 malformations majeures parmi les 1657 femmes exposées à la carbamazépine en monothérapie au 1^{er} trimestre, soit un taux de malformations majeures de 2,6 % (1,9 % – 3,5 %).** Cette fréquence n'est pas statistiquement différente ($p = 0,81$) de la fréquence de malformation globale rapportée chez les femmes épileptiques non traitées par antiépileptiques qui présentent un taux de malformations égal à 2,4 % (1,4 % – 4,1 %) (13/541).

○ **Avec un groupe témoin épileptique traité par lamotrigine**

Parmi les trois registres prospectifs ayant comparé la fréquence globale de malformation chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine à celle d'enfants nés de mères épileptiques traitées par lamotrigine, une augmentation du risque de malformations est rapportée dans l'un de ces registres, les deux autres obtenu une estimation de risque de l'ordre de 1,1. Il convient de noter que les effectifs sont du même ordre de grandeur entre les 3 registres.

[Tomson et al., 2018](#) (Registre EURAP) ont publié les données du registre international EURAP, observationnel et prospectif lancé en 1999 en Suède et en Italie et recueillant actuellement des données issues de 42 pays (Europe, Australie, Asie, Amérique du Sud et Afrique). Ce registre ne restreint pas l'inclusion sur l'indication du traitement antiépileptique. Sur la période d'étude (1999 – 2016), les 7555 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse à une monothérapie antiépileptique ont conduit à 7275 nouveau-nés vivants, 43 morts périnatales et 37 interruptions thérapeutiques de grossesses en raison d'anomalies fœtales. Dans ce registre, qui recense les cas jusqu'à l'âge de 1 an, 107 cas de malformations majeures sont identifiées parmi les **1957 femmes exposées à la carbamazépine en monothérapie au 1^{er} trimestre, soit une fréquence de 5,5 % (4,5 % – 6,6 %)**. Une augmentation statistiquement significative de risque est rapportée chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (RR = 1,9 (1,4 – 2,6)), par comparaison au groupe traité par lamotrigine (toutes concentrations) pour lequel le taux de malformation est de 2,9 % (2,3 % – 3,7 %). Il convient de noter que ce risque a été calculé en interne (ANSM) puisque les auteurs n'établissent pas la comparaison par rapport à l'ensemble des expositions à la lamotrigine, mais uniquement par rapport au groupe traité par des doses de lamotrigine inférieures ou égales à 325 mg/j. Les auteurs identifient un risque accru pour la carbamazépine,

- faible dose (≤ 700 mg/j) par rapport à la lamotrigine (≤ 325 mg/j) : RR = 1,71 (1,12 – 2,61)
- forte dose (> 700 mg/j) par rapport à la lamotrigine (≤ 325 mg/j) : RR = 2,68 (1,71 – 4,19)
- forte dose (> 700 mg/j) par rapport au lévétiracétam (250-4000 mg/j) : RR = 2,41 (1,33 – 4,38)
- forte dose (> 700 mg/j) par rapport à l'oxcarbazépine (75-4500 mg/j) : RR = 2,37 (1,17 – 4,80).

[Hernandez-Diaz et al., 2012](#). Dans le registre prospectif Nord-américain antiépileptique et grossesse susmentionné, ayant recensé, entre 1997 et 2011, **31 cas de malformations majeures parmi les 1033 femmes exposées à la carbamazépine en monothérapie au 1^{er} trimestre (soit 3,0 % (2,1 – 4,2))**, les auteurs ne mettent en évidence d'augmentation statistiquement significative par rapport au groupe traité par lamotrigine pour lequel un taux de malformation de 2 % est rapporté (31/1562), soit un RR = 1,5 (0,9 – 2,5) (ou RR = 1,1 (0,6 – 2,2), en restreignant aux cas purement prospectifs).

Un résultat similaire est retrouvé dans le registre prospectif comportant le plus grand nombre de grossesses exposées à la carbamazépine (registre UKEPR du Royaume Uni et d'Irlande ([Campbell et al., 2014](#)). En effet, **la fréquence de malformations majeures après exposition *in utero* à la carbamazépine (2,6 % (1,9 – 3,5) ; 43/1657)** ne diffère pas statistiquement de la fréquence de malformation globale rapportée chez les femmes épileptiques traitées par lamotrigine, pour lesquelles un taux de malformations de 2,3 % (49/2098) est observé, soit un OR = 1,1 (0,7 – 1,7).

- **Etudes rétrospectives**

- **Avec un groupe témoin non traité (épileptique ou non)**

[Artama et al., 2005](#). Cohorte rétrospective constituée par croisement du registre suédois des naissances et de la base de données des prescriptions. Sur la période d'étude (naissances entre 1991 et 2000), ont été identifiées 1411 naissances survenues chez des mères traitées par antiépileptiques au 1^{er} trimestre et 939 naissances survenues chez des mères non traitées par antiépileptiques. Les dossiers médicaux n'étant pas toujours suffisamment détaillés, la distinction entre les malformations mineures et majeures n'a pas été faite. Les auteurs rapportent **22 cas de malformation parmi les 805 grossesses exposées à la carbamazépine (2,7 %) versus 2,8 %** chez les patientes épileptiques non traitées (26/939), soit un OR = 0,99 (0,53 – 1,83).

[Kallen et al., 2013](#). Etude rétrospective chez des enfants nés de mères traitées par antiépileptiques entre 1996 et 2011, avec un recueil prospectif des données en Suède. La cohorte est constituée grâce au croisement du registre suédois des naissances, du registre suédois des malformations et des dossiers médicaux hospitaliers. Les enfants exposés aux antiépileptiques en début de grossesse (n = 4437) sont identifiés à partir du registre suédois des naissances, parmi lesquels **1511 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, dont 58 présentant une malformation (soit une fréquence de 3,8 %)**. Après ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle, il n'est pas mis en évidence de différence de fréquence de malformations chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport à la population générale (ORa = 1,04 (0,80 – 1,35)).

[Veiby et al., 2014](#) : étude rétrospective conduite à partir du registre médical norvégien des naissances incluant tous les accouchements (> 12 semaines de grossesse), sur la période 1999 – 2011, rapportent **20 cas de malformations parmi les 685 femmes enceintes exposées à la carbamazépine en monothérapie pendant la grossesse (sans précision sur le trimestre), soit une fréquence de 2,90 %**. Une fréquence de 2,9 % est observée dans le groupe contrôle composé des enfants nés de mères non épileptiques (n = 771412), la différence n'étant pas statistiquement significative, avec un RR = 1,66 (0,40 - 6,85). Les estimations de risque sont ajustées sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme et les pathologies chroniques maternelles (autre que l'épilepsie). En outre, il est à noter que la fréquence de malformations chez les enfants nés de mères épileptiques non traitées est semblable (2,8 % ; 106/3773) à celui du groupe contrôle non épileptique non traité.

De plus, l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM ([ANSM/CNAM 2017](#)) ne montre pas de différence significative du risque global des 26 malformations congénitales majeures étudiées entre les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine et les enfants non exposés *in utero* (OR = 1.2 (0.5-2.7)).

- **Avec un groupe témoin traité épileptique traité par valproate**

[Wide et al., 2004](#) (étude similaire à celle de Kallen et al., 2013, mais avec une période d'étude plus restreinte). Etude rétrospective d'enfants nés de mères épileptiques entre 1995 et 2001 en Suède, avec un recueil prospectif des données. La cohorte est constituée grâce au croisement du registre suédois des naissances, du registre suédois des malformations et des dossiers médicaux hospitaliers. Les enfants exposés aux antiépileptiques en début de grossesse (n = 1398) sont identifiés à partir du registre suédois des naissances, parmi lesquels **703 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, dont 28 présentant une malformation « considérée comme sévère par les auteurs » (soit une fréquence de 4,0 %)**. A noter que le taux de malformations des autres antiépileptiques (> 20 grossesses exposées) est de 4,4 % pour la lamotrigine ; 4,2 % pour le clonazepam ; 6,8 % pour la phénytoïne et 9,7 % pour le valproate. Ainsi, les auteurs rapportent un risque malformatif statistiquement moins important chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport au valproate (OR (valproate versus carbamazépine) = 2,51 (1,43 – 4,68)). A noter que les auteurs ne précisent pas le taux de malformations

dans le groupe contrôle non épileptique non traité, mais que celui-ci est mentionné dans l'étude de Tomson *et al.*, 2015, à savoir 2,1 %.

▪ **Méta-analyses – Compilation de données**

Samren *et al.*, 1997 ont poolé et ré-analysé les résultats de 5 études prospectives européennes. Il s'agit de 2 études allemandes (Koch *et al.*, 1992 et Kleppel *et al.*, 1986 puis 1988), une finlandaise (Hiilesmaa *et al.* 1982) et deux des Pays Bas (Omtzigt *et al.* 1992 et Lindhout *et al.* 1984). Ces études compilent 1379 enfants (pour 896 femmes entre 1971-1990), 1221 exposés à des antiépileptiques et 158 non exposés (qui proviennent des 2 études allemandes). Pour chaque antiépileptique, les issues de grossesses recueillies dans ces 5 études (soit 1221 grossesses exposées) ont été comparées aux issues de grossesses obtenues avec l'antiépileptique ayant le plus faible taux de malformations, à savoir la phénytoïne. Une augmentation statistiquement significative est rapportée pour la carbamazépine en monothérapie, en ajustant sur le centre (RR = 2,8 (1,1 – 7,3)), mais pas en ajustant sur le type d'épilepsie (RR = 1,2 (0,5 – 2,7)). En comparant, à partir des 2 études allemandes, les 192 grossesses exposées aux 158 grossesses contrôles non épileptiques appariées, une augmentation du risque malformatif majeur est observée dans le groupe exposé (RR = 2,3 (1,2 – 4,7)). L'augmentation est particulièrement élevée pour les expositions au valproate (RR = 4,9 (1,6 – 15,0)) et à la carbamazépine (RR = 4,9 (1,3 – 18,0)) en monothérapie, tandis que le risque n'est pas statistiquement différent pour les 3 autres substances étudiées en monothérapie (phénobarbital, phénytoïne et primidone).

Matalon *et al.*, 2002 ont réalisé une revue de la littérature (dans Medline) des données disponibles sur les risques liés à l'exposition *in utero* à la carbamazépine (en monothérapie ou en polythérapie). Sont sélectionnées les études prospectives et de langue anglaise. Les auteurs identifient 16 études, regroupant un total de 1255 grossesses exposées à la carbamazépine, parmi lesquelles sont rapportées 85 malformations congénitales, soit 6,7 %, *versus* 2,3 % dans la population contrôle (non épileptique) et 2,75 % chez les femmes épileptiques non traitées. En ne considérant que les expositions à la carbamazépine en monothérapie, **un taux de 5,5 % de malformation est rapporté (44/797), avec une différence statistiquement significative par rapport aux contrôles**. Parmi les 765 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie, les malformations les plus fréquemment rapportées sont les malformations cardiaques (1,83 % des enfants exposés), les anomalies du tractus urinaire (0,78 % des enfants exposés) et les anomalies du système nerveux central (0,52 % des enfants exposés). Les auteurs observent également une augmentation statistiquement significative de risque de naissances prématurées (< 38 semaines) et d'âge gestationnel à la naissance, mais pas d'avortements spontanés. Jentink *et al.*, 2010 ont compilé les données de 8 études de cohorte permettant d'identifier les malformations observées (Samren *et al.*, 1997 ; Diav-Citrin *et al.*, 2001 ; Kaaja *et al.*, 2003 ; Sabers *et al.*, 2004 ; Wide *et al.*, 2004 ; Meador *et al.*, 2006 ; Morrow *et al.*, 2006 et Vajda *et al.*, 2007). **Sur les 2680 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie, 89 cas de malformations majeures sont identifiés, soit une fréquence de 3,3 % (2,7 – 4,2).**

Une augmentation du risque global de malformation mais non statistiquement significative est rapportée dans la méta-analyse de Meador *et al.*, 2008 établie sur les données de la littérature disponibles jusqu'à 2007. Dans cette étude, **une fréquence de malformations (majeures et mineures) égale à 4,62 % (3,48 – 5,76) est observée chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine en monothérapie versus 3,27 % (1,37 - 5,17) chez les femmes non épileptiques**, la différence n'étant pas statistiquement significative. A noter que la méthodologie de cette méta-analyse est discutable puisqu'elle inclut des études prospectives et rétrospectives et qu'elle englobe les malformations majeures et les malformations mineures.

Les méta-analyses réalisées par Weston *et al.*, 2016 à partir des études de cohortes prospectives, des études de cohortes constituées à partir des registres de grossesse et les essais cliniques randomisés publiés jusqu'à septembre, conduisent à la même conclusion. En effet, une fréquence de malformations (majeures) égale à **4,93 % (3,84 % – 6,16 % ; n = 4666 ; 30 études)** est rapportée chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine en monothérapie, fréquence statistiquement supérieure à celle des groupes contrôles non exposés (**non épileptiques (RR = 2,01 (1,20 – 3,36) ; n = 1367 versus 2146) ou épileptiques (RR = 1,50 (1,03 – 2,19) ; n = 3058 versus 1287)**) ainsi que celui des enfants exposés *in utero* au lévétiracétam ou à la lamotrigine.

Tableau 8 : Taux de malformations observés dans les registres pour la carbamazépine utilisée en monothérapie et estimations de risque

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformati ons (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	
ETUDES PROSPECTIVES									
Tomson <i>et al.</i> , 2018 Non publié (Registre EURAP) – 1 ^{er} Trimestre	International (42 pays) (1999 – 2016) (Prospectif)	1957	107	5,5 % (4,5 - 6,6)	Groupe traité par lamotrigine	2514	74	2,9 % (2,3 - 3,7)	1,9 (1,4 - 2,6) (non calculé par les auteurs ; calculé en interne)
	(1999 – 2015) Non publié	2304	113	5,0 %	Groupe non traité	117	6	2,6 %	/
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED) – 1 ^{er} Trimestre	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	1033	31	3,0 % (2,1 – 4,2)	Groupe traité par lamotrigine	1562	31	2,0 % (1,4 – 2,8)	1,5 (0,9 - 2,5) ^{†††} 1,1 (0,6 - 2,2) (purement prospectif)
					Groupe non épileptique non traité	442	5	1,1 % (0,37 – 2,6)	2,7 ^{†††} (1,0 - 7,0)
					Groupe non épileptique non traité par CBZ	32	3	9,4 %	0,6 ^{†††} (0,1 – 3,3)
	(1997-2015) Non publié	1085	33	3,0% (2,1 – 4,3)	Groupe non épileptique non traité	/	/	/	2,2 (1,0 – 5,0)
					Groupe externe (population générale)	/	/	/	1,4 (0,92 - 2,0) (en restreignant aux malfo diagnostiquées avant l'âge de 5 jours)
Vajda <i>et al.</i> , 2015 (Registre Epilepsie Australien) – 1 ^{er} Trimestre	Australie (1998-2013) (Prospectif)	394	20	5,08 %	Groupe épileptique non traité	183	4	2,19 %	2,32 (0,81 – 6,70)
Campbell <i>et al.</i> , 2014 (Registre UKEPR) – 1 ^{er} Trimestre	UK - Irlande (1996-2012) (Prospectif)	1657	43	2,6 % (1,9-3,5)	Groupe traité par lamotrigine	2098	49	2,3 % (1,8 – 3,1)	1,1 (0,7-1,7)
					Groupe épileptique non traité	541	13	2,4 % (1,4 – 4,1)	Différence NS (p = 0,81)
REGISTRES POPULATIONNELS									
Wide <i>et al.</i> , 2004 Kallen <i>et al.</i> , 2013 (Croisement de registres)	Suède (1995-2001) (Rétrospectif)	703	28	4,00%	Groupe non épileptique non traité	/	/	2,1 % ^{††}	/
					Groupe traité par valproate	268	26	9,7 %	2,51 (1,43 – 4,68)

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformatio s (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	
Suédois) – Début de grossesse									(valproate <i>versus</i> carbamazépine)
	Suède (1996-2011) (Rétrospectif)	1511	58	3,8 %	Population générale	1575847	49499	3,1 %	1,04 (0,80 – 1,35) +++++
Artama <i>et al.</i> , 2005 (Croisement de registres Finlandais) – 1^{er} Trimestre (Malfo mineures et majeures)	Finlande (1991 - 2000) (Rétrospectif)	805	22	2,70%	Groupe épileptique non traité	939	26	2,8 %	0,99 (0,53 – 1,83)
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre des naissances norvégien) – Pendant la grossesse	Norvège (1999 – 2011) (Rétrospectif)	685	20	2,90%	Groupe non épileptique non traité	771412	/	2,9 %	1,06 (0,68 – 1,66) [†]
ANSM/CNAM (2017)	France (2011 - 2015) (Rétrospectif)	487	6	1,23%	Groupe non traité par antiépileptique	1 883 556	18620	0,98 %	1,2 (0,5-2,7) ajusté âge, année issue de grossesse, CMUc, acide folique
META-ANALYSES - COMPILATION									
Samren <i>et al.</i> , 1997 Méta-analyse	5 études Prospectives (Koch 1992 ; Kleppel 1986 puis 1988, Hiilesmaa 1982 ; Omtzigt 1992 et Lindhout 1984)	280	22	8 %	Groupe traité par phénytoïne	141	9	6 %	1,2 (0,5 – 2,7) (ajustement type d'épilepsie) 2,8 (1,1 – 7,3) (ajustement centre de recueil de données)
	2 études allemandes (Koch <i>et al.</i> , 1992 ; Kleppel <i>et al.</i> , 1986 puis 1988)	14	4	29 %	Groupe non épileptique	158	12	8 %	4,9 (1,3 – 18,0)
Matalon <i>et al.</i> , 2002 Méta-analyse	Compilation de 16 études	797	44	5,5 %	Groupe non épileptique	3756	88	2,3 %	2,36 (1,62 – 3,43)

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformation s (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	
	prospectives publiées				Groupe épileptique non traité	182	5	2,75 %	/
Meador <i>et al.</i> , 2008 (Mafos mineures et majeures)	Méta-analyse (1970 - 2007)	4411	/	4,62 % (3,48 - 5,76)	Groupe non épileptique	108084	4487	3,27 % (1,37 – 5,17)	Différence NS
Jentink <i>et al.</i> , 2010 Méta-analyse	Compilation de 8 études de cohorte (Samrén 1997 ; Diav-Citrin <i>et al.</i> , 2001 ; Kaaja <i>et al.</i> , 2003 ; Sabers 2004 ; Wide <i>et al.</i> , 2004 ; Meador 2006 ; Morrow 2006 ; Vajda 2007)	2680	89	3,3 % (2,7 – 4,2)	/	/	/	/	/
Weston <i>et al.</i> , 2016 Méta-analyse	Méta-analyse (jusqu'à 2015)	4666	/	4,93 % (3,84 – 6,16)	Groupe non épileptique	2146	53	/	2,01 (1,20 – 3,36)
					Groupe épileptique non traité	1287	31	/	1,50 (1,03 – 2,19)

NS : non statistiquement significatif ; †Odd ratio ajustés sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme, la supplémentation en folate et les pathologies maternelles chroniques (autre que l'épilepsie) ; †† d'après Tomson *et al.*, 2015. †††Facteurs de confusion considérés (mais sans impact) : âge maternel, ethnicité, niveau d'éducation, consommation d'alcool, tabagisme, supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique, consommation de drogues, l'année et maladies chroniques. †††† Ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle.

Tableau 9 : Taux de malformations observés dans les principales études portant sur la carbamazépine et estimations de risque (études sur plusieurs antiépileptiques)

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio s	% de malformations (IC95)	
ETUDES PROSPECTIVES									
Wladimiroff <i>et al.</i> , 1988	Pays-Bas (1982 - 1987) (Prospectif)	45	2	4,4 %	/	/	/	/	/
Gladstone <i>et al.</i> , 1992 (Motherisk)	Canada (1985 - 1989) (Prospectif)	16	1	6,7 %	Groupe traité par phénytoïne	/	/	/	Pas de différence SS
Oguni <i>et al.</i> , 1992	Canada (1971 - 1989) (Prospectif)	32	5	16%	Compilation des 2 périodes d'étude	/	/	/	/
Kaneko <i>et al.</i> , 1993	Japon (Prospectif)	46	3	6,5%	/	/	/	/	/
Waters <i>et al.</i> , 1994 Cohorte	USA (1987 - 1990) (Prospectif)	33	1	3 %	Groupe non épileptique	/	/	/	/
Canger <i>et al.</i> , 1999 Cohorte	Italie (1977-1996) (Prospectif)	113	11	9,7 %	Groupe épileptique non traité	25	0	0 %	/
Kaneko <i>et al.</i> , 1999 Cohorte	Japon, Italie, Canada (1978 - 1991) (Prospectif)	158	9	5,70%	Groupe épileptique non traité	98	3	3,10%	1,9 (p > 0,05)
Hvas <i>et al.</i> , 2000 Cohorte	Danemark (1989 - 1997) (Prospectif)	37	2	5,40%	Groupe non épileptique non traité	24094	280	1,2 %	/
					Groupe épileptique non traité	106	0	0 %	/
Holmes <i>et al.</i> , 2001 Cohorte	USA (1986 – 1993) (Rétrospectif)	58	3	5,20%	Groupe non épileptique non traité††††	508	9	1,8 %	3,0 (0,6 – 16)
Diav-Citrin <i>et al.</i> , 2001 Service d'information israélien sur les agents tératogènes – T1	Israël (1989-1999) (Prospectif)	172** 143	12** 9	7 %** 6,3 %	Groupe non traité apparié †††††	185	6	3,2 %	p = 0,146**
					Groupe non traité « général » (non apparié)	578	18	3,1 %	p = 0,043**
Kaaja <i>et al.</i> , 2003 Cohorte	Finlande (1980 - 1998) (Prospectif)	363	10	2,8%	Groupe épileptique non traité	239	2	0,8 %	2,5 (1,0 – 6,0)** †

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio s	% de malformations (IC95)	
Sabers <i>et al.</i> , 2004	Danemark (1996 - 2000) (Prospectif)	18**	0	0%**	/	/	/	/	/
Eroglu <i>et al.</i> , 2008 – np	Turquie (1996 - 2006) (Prospectif)	46	3	7%	/	/	/	/	/
Cassina <i>et al.</i> , 2013 Cohorte – 1 ^{er} Trimestre	Italie (2000 - 2008) (Prospectif)	120	8	6,70%	Groupe non épileptique non traité	803	25	3,1 %	/
					Groupe non épileptique non traité par CBZ	32	3	9,4 %	0,6 (0,1 – 3,3)
ETUDES RETROSPECTIVES									
Bertollini <i>et al.</i> , 1987 Cohorte – Début de grossesse	France, Italie, Suède (1970 – 1985 ; suivant les lieux) (Rétrospectif)	70	1	1,40%	Groupe traité par PB ou PHE ou VPA	/	/	/	Attendu : 2,4 Attendu/observé : 0,4
Samren <i>et al.</i> , 1999 Cohorte	Pays-Bas (1972 - 1992) (Rétrospectif)	376	14	4%	Groupe non épileptique apparié †††	2000	29	1,5 %	2,6 (1,4 – 5,0)
Al Bunyan M, Abo-Talib Z. 1999	Arabie Saoudite (1985 - 1994) (Rétrospectif)	31	1	3,2%	/	/	/	/	/
Dean <i>et al.</i> , 2002 Cohorte	Ecosse (1976 et 2000) (Rétrospectif)	70	8	11,40%	Groupe épileptique non traité (58 % épilepsie développée après la naissance)	38	2	5,3 %	/
Kini <i>et al.</i> , 2006 Cohorte	UK (1989 - 1999) (Rétrospectif)	94	5	5%	Groupe épileptique non traité	101	4	4 %	1,36 (0,36 – 5,23)
Mawer <i>et al.</i> , 2010 Cohorte	UK (2000 - 2006) (Rétrospectif)	66	2	3 %	Groupe non épileptique apparié†††††	285	6	2,1 %	1,45 (0,23 – 7,37)
					Groupe épileptique non traité	41	1	2,4 %	/

*Odd ratio ajustés sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme, la supplémentation en folate et les pathologies maternelles chroniques (autre que l'épilepsie) ; ** : mono et polythérapie ; [†]Ajustement sur la consommation maternelle d'alcool, le niveau de scolarité maternelle, la parité, le tabagisme, les convulsions au 1^{er} trimestre de grossesse, l'utilisation d'antiépileptique et le niveau de folate. ^{††}d'après Tomson *et al.*, 2015. ^{†††}Appariée sur l'âge maternel, la parité, le sexe de l'enfant, l'année de naissance de l'enfant et l'hôpital de naissance de l'enfant. ^{††††}Ajustement sur le tabagisme, l'alcool, l'abus de substances et la sévérité des crises. ^{†††††}Appariement sur l'âge maternel (tranche de 5 ans), la parité, le district de résidence et l'emploi. ^{††††††} Apparié sur l'année, l'âge gestationnel et l'âge maternel au moment de l'appel.

1.3.2 Types de malformations observées

▪ Anomalies de fermeture du tube neural

Les études portant sur le risque d'anomalies de fermeture du tube neural chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine en monothérapie (à l'exception des études identifiées par **, qui ne font pas la distinction entre les mono- et polythérapies) sont résumées dans le Tableau 10.

L'étude conduite à partir des données de 6 registres de malformations (France, Italie (2 registres), Suède et Amérique du Sud), sur la période 1973 – 1986, portant sur 318 enfants présentant une malformation et nés de mères épileptiques traitées par antiépileptiques au 1^o trimestre de grossesse, identifie 2 cas de spina bifida parmi les 14 cas de malformations enregistrés chez des femmes exposées pendant la grossesse à la carbamazépine en monothérapie ([Kallen et al., 1989](#)). Afin de déterminer s'il existe une sur représentation d'un type de malformations par rapport aux autres types de malformations, les auteurs comparent la proportion d'un type de malformation parmi les malformations observées pour un antiépileptique donné, à la proportion de ce même type de malformation chez les autres antiépileptiques. A partir de ces données, les auteurs concluent à une association non statistiquement significative entre la carbamazépine et la survenue de spina bifida.

Un constat similaire est établi dans l'étude conduite chez les enfants de mères exposées aux antiépileptiques bénéficiaires du programme Medicaid au Michigan (1980 – 1988) ([Rosa 1991](#)). Dans cette étude, 4 cas de spina bifida ont été identifiés chez les 1490 femmes ayant pris des antiépileptiques pendant leur grossesse. Parmi les 107 femmes traitées par carbamazépine, 3 cas de spina bifida ont été rapportés. Une co-exposition est à noter pour ces 3 cas : avec du valproate dans un cas et de la phénytoïne et/ou des barbituriques et/ou de la primidone dans les 2 autres cas. Ainsi, 2 cas de spina bifida sont rapportés chez les 99 femmes non co-exposées au valproate (mais possiblement co-exposées à d'autres antiépileptiques). De plus, en compilant les données issues de cohortes précédentes, l'auteur retrouve 9 cas de spina bifida (dont 5 après exposition à la carbamazépine seule) parmi les 984 grossesses exposées à la carbamazépine, sans co-exposition au valproate (mais possiblement co-exposées à d'autres antiépileptiques), soit un risque relatif égal à 13,7 (5,6 – 33,7) par rapport au taux attendu (1 pour 1500 naissances) et un risque relatif égal à 6,8 (2,4 – 19,1) par rapport au taux observé chez les femmes exposées aux antiépileptiques, hors valproate et carbamazépine. Il convient de noter que 5 des 9 de spina bifida recensés sont survenus chez des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie. La différence de risque de spina bifida entre les enfants exposés à la carbamazépine *versus* le valproate n'est pas statistiquement significative (RR = 0,6 (0,2 – 1,7)), tandis que l'exposition *in utero* aux antiépileptiques autres que le valproate et la carbamazépine n'est pas associée à un sur risque statistiquement significatif de spina bifida, avec 6 cas parmi 4489 expositions, soit un risque relatif égal à 2,0 (0,7 – 5,5). L'auteur conclut que les données vont dans le sens d'une augmentation du risque de spina bifida chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, avec une fréquence de l'ordre de 1 %.

De la même manière, dans une étude cas-témoin nichée dans une cohorte de femmes épileptiques (établie par croisement de 2 registres) ayant donné naissances en Suède entre 1973 et 1991, [Kallen \(1994\)](#) rapporte 9 cas de spina bifida parmi les 3625 accouchements de femmes épileptiques, dont 6 chez des femmes exposées à la carbamazépine (2 en monothérapie et 4 en polythérapie sans valproate). Un excès de risque (non statistiquement significatif) de spina bifida est observé chez les enfants exposés à la carbamazépine (OR = 6,0 (0,9 – 56,9)), par comparaison aux témoins (2 pour un cas) appariés sur l'année de naissance, l'âge maternel et la parité. L'auteur conclut que l'étude ne permet pas d'établir avec certitude l'augmentation de risque de spina bifida chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, et que les données disponibles tendent à montrer que ce risque pourrait être de l'ordre de 1 %.

Le sur-risque de spina bifida identifié dans ces études a été confirmé par plusieurs études cas témoin considérant l'exposition à la carbamazépine en monothérapie. En effet, [Arpino et al., 2000](#) ont conduit une étude cas-témoin basée sur des données compilées de 9 registres dans différents pays (*International Clearinghouse for Birth Defects and Monitoring Systems* ; Australie, France (x2), Italie (x2), Pays-Bas ; Israël ; Japon et Amérique du Sud), sur la période 1990 – 1996. Parmi les 8005 enfants porteurs d'une malformation, les 299 exposés *in utero* aux antiépileptiques au 1^o trimestre de grossesse sont définis comme exposés, parmi lesquels 46 à la carbamazépine en monothérapie et les 7706 exposés à d'autres médicaments au 1^o trimestre de grossesse sont considérés comme non exposés. Les auteurs rapportent une association statistiquement significative entre l'exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie et le risque de spina bifida (ORa = 3,84 (1,1 – 10,6), avec un ajustement sur le registre ayant colligé les données). En étendant cette étude en termes de période

(1990 – 2004) et de registres inclus (12 registres), [Lisi et al., 2010](#) retrouvent une sur-représentation statistiquement significatif de spina bifida (isolés : OR = 2,44 (1,04 – 5,74)) chez les enfants exposés *in utero* aux dérivés carboxamide (principalement la carbamazépine). En effet, parmi les 18131 enfants porteurs d'une malformation, 179 ont été exposés *in utero* aux dérivés carboxamide (principalement la carbamazépine), dont 10 cas de spina-bifida. Les auteurs précisent les limites de cette étude (évaluation rétrospective de l'exposition, biais d'indication, non prise en compte de facteurs de risque potentiels (tabagisme, prise ou non d'acide folique, alcool), et soulignent que l'étude a su détecter les risques malformatifs chez les substances connues pour être tératogènes.

L'étude cas-témoin réalisée par [Hernandez-Diaz et al., 2001](#), sur la période 1976 – 1998, à partir de données d'une étude épidémiologique sur les malformations congénitales (*Slone epidemiology unit birth defects study* ; Amérique du Nord (USA, Canada)) confirme l'excès de risque d'anomalie de fermeture du tube neural. En effet, dans cette étude constituée de 1242 enfants et fœtus atteints d'anomalie de fermeture du tube neural et de 6660 témoins ayant des malformations majeures autres que des malformations pouvant être en lien avec l'acide folique, les auteurs observent une augmentation du risque chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (ORa = 6,9 (1,9 – 25,7)). Cette augmentation de risque persiste en considérant uniquement les monothérapies (ORa similaire) et en considérant les témoins atteints d'une malformation chromosomique ou de maladies mendéliennes (OR = 10,3 (1,2 – 91,4)). *A contrario*, la différence n'est plus statistiquement significative (OR = 2,0 (0,4 – 10,1)) en considérant les témoins nés sans malformation.

L'excès de risque de spina-bifida est confirmé par la revue de la littérature et l'étude cas-témoin réalisée à partir des données du Réseau européen de surveillance des anomalies congénitales (EUROCAT) ([Jentink et al., 2010](#)). La revue de la littérature réalisée à partir de Pubmed, Web of science et Embase a permis de compiler les données de 8 études de cohorte permettant d'identifier les malformations observées ([Samren et al., 1997](#) ; [Diav-Citrin et al., 2001](#) ; [Kaaja et al., 2003](#) ; [Sabers et al., 2004](#) ; [Wide et al., 2004](#) ; [Meador et al., 2006](#) ; [Morrow et al., 2006](#) et [Vajda et al., 2007](#)). Ainsi, 2680 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie sont identifiées, parmi lesquelles 89 cas de malformations majeures, dont 6 spina bifida. Par comparaison aux grossesses incluses dans EUROCAT, les grossesses exposées à la carbamazépine ont un sur-risque statistiquement significatif de 5 types de malformations (sur les 49 sous-groupes de malformations étudiés), dont les spina bifida ($p < 0,001$). L'étude cas-témoin a été réalisée à partir des données EUROCAT compilant les données de 19 registres européens, sur la période 1995 – 2005 et se focalise sur les 5 types de malformations identifiées dans la revue de la littérature. En comparant les expositions à la carbamazépine (en monothérapie au 1^{er} trimestre) aux grossesses non exposées à un antiépileptique, cette étude confirme l'excès de risque de spina-bifida avec un ORa = 2,6 (1,2 – 5,3) par comparaison aux enfants présentant des malformations non chromosomiques et ORa = 4,2 (1,5 - 11,2) par comparaison aux enfants présentant des malformations chromosomiques. Ainsi, les auteurs concluent que les grossesses exposées à la carbamazépine ont un sur-risque statistiquement significatif de spina bifida ($p < 0,001$) par comparaison aux grossesses incluses dans EUROCAT, mais moindre par rapport aux grossesses exposées au valproate.

L'étude cas témoin conduite sur la période 1997 – 2005, à partir des données de l'étude nationale sur la prévention des anomalies congénitales (*National Birth Defects Prevention Study* ; Etats Unis) conduit à une conclusion similaire. Cette étude incluant 18182 cas (définis comme présentant une des 30 malformations majeures considérées) et 6622 témoins non malformés trouve un sur-risque statistiquement significatif d'anomalies de fermeture du tube neural après exposition à la carbamazépine au 1^{er} trimestre de grossesse (ORa = 5,0 (1,9 – 12,7)). Les estimations de risque ont été ajustées sur l'ethnicité, le tabagisme, la supplémentation en acide folique et le revenu. A noter que le niveau d'éducation, l'âge maternel, l'indice de masse corporel, la consommation d'alcool et le diabète pré-gestationnel ont également été testés, mais n'ont pas été retenus puisque entraînant une modification des estimations de risque inférieure 10 %. Il convient de noter que ces analyses ont été réalisées sans distinction entre les mono et les polythérapies. Néanmoins, les auteurs précisent qu'une large majorité de cas et de témoins ont été exposés aux antiépileptiques en monothérapie et que la sous analyse chez les femmes exposées en monothérapie ne modifie pas sensiblement les résultats, à l'exception d'une diminution de risque pour les anomalies de fermeture du tube neural ([Werler et al., 2011](#)). En outre, les auteurs précisent que le risque de spina bifida est statistiquement inférieur chez les enfants nés de mères exposées à la carbamazépine par comparaison aux enfants nés de mères exposées au valproate.

A noter que l'étude cas témoin réalisée à partir des données du Registre hongrois des malformations congénitales, sur la période 1980 – 1996 conduit à une conclusion similaire, mais sans distinguer les cas en mono- et polythérapie. En effet, les auteurs rapportent une utilisation plus fréquente de

carbamazépine (OR = 7,1 (1,9 – 23,5)) chez les cas par comparaison à la population sans malformation ([Medveczky et al., 2004](#)).

Sur la période 1997 - 2006, le registre américain Grossesse & antiépileptiques a enregistré 4688 grossesses et confirme l'augmentation du risque d'anomalie de fermeture du tube neural chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine par comparaison aux 69277 nouveau-nés/foetus recensés à l'hôpital de Boston ([Hernandez-Diaz et al., 2007 \[Résumé\]](#)). De la même manière, parmi les études de registres, des fréquences d'anomalie de fermeture du tube neural comprises entre 0,14 et 0,4 % sont rapportées, sans précision sur le type d'anomalie (spina bifida ou autres).

D'après la revue de la littérature publiée par [Matalon et al., 2002](#), concernant les données disponibles sur les risques liés à l'exposition *in utero* à la carbamazépine (en monothérapie ou en polythérapie), les auteurs identifient 16 études prospectives, regroupant un total de 1255 grossesses exposées à la carbamazépine, dont 765 en monothérapie. Aucune analyse statistique n'est réalisée par type de malformations, néanmoins, les auteurs rapportent une fréquence d'anomalies du système nerveux central chez 0,52 % chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine seule.

En réalisant une méta-analyse à partir des études publiées jusqu'en 2011, dont certaines susmentionnées ([Arpino et al., 2000](#) ; [Medveczky et al., 2004](#) ; [Jentink et al., 2010](#) et [Lisi et al., 2010](#)), [Gilboa et al., 2011](#) retrouvent le sur-risque de spina bifida chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, avec un OR = 3,6 (1,3 – 7,8).

Enfin, en compilant les données issues des 21 études prospectives, dont les registres précédemment cités, pour les 5 antiépileptiques considérés (carbamazépine, valproate, lamotrigine, barbituriques et phénytoïne), [Tomson et Battino \(2012\)](#) rapportent 16 cas d'anomalies de fermeture du tube neural (sans préciser le type spina bifida, anencéphalie ou encéphalocèle) parmi les 4983 foetus/enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie (0,3 %). Dans la mise à jour et en compilant 32 études de cohorte prospectives ou de registres nationaux de naissances, [Tomson et al., 2016](#) rapportent 21 cas d'anomalies de fermeture du tube neural parmi les 7308 foetus/enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie (0,3 %). Aucune analyse statistique n'est réalisée mais cette fréquence apparaît supérieure à celle retrouvée pour les autres antiépileptiques étudiés, à l'exception du valproate, dont la fréquence apparaît nettement supérieure.

Tableau 10 : Résumé des études portant sur les anomalies de fermeture du tube neural après exposition *in utero* à la carbamazépine et estimations de risque

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle		Estimation de risque	Autres antiépileptiques			
		Nombre de grossesses exposées	Nombre d'AFTN (n)	% d'AFTN (IC 95%)	Type	% d'AFTN (n/N)		VPA	LTG	PB	PHE
ETUDES PROSPECTIVES											
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP)	International (42 pays) (1999 – 2016) (Prospectif)	1957	7	0,36 %	/	/	/	16/1381 (1,16 %)	1/2514 (0,04 %)	2/294 (0,68 %)	1/125 (0,8 %)
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2007 [Résumé]	USA - Canada (1997-2006) (Prospectif)	873	3	0,34 %	Externe Population générale (registre hôpital de Boston)	69277	Augmentati on SS	/	/	/	/
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED)	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	1033	3	0,29 %		0,12 %		/	4/323 (1,2 %)	2/1562 (0,13%)	0/199 (0 %)
Campbell <i>et al.</i> , 2014 (Registre UKEPR)	UK - Irlande (1996-2012) (Prospectif)	1657	4	0,2 %	/	/	/	13/1220 (1,1 %)	2/2098 (0,1%)	/	/
ETUDES DE REGISTRE POPULATIONNEL											
Wide <i>et al.</i> , 2004 (Registre) – Début de grossesse	Suède (1995-2001) (Rétrospectif)	703	1	0,14 %	/	/	/	2/268 (0,75 %)	/	/	/
ETUDES RETROSPECTIVES											
Rosa 1991	Michigan (USA) (1980 - 1988)	107**	3**	2,8 %**	/	/	/	1/47** (2 %)	/	3/1058** (0,3%)	1/469** (0,2 %)
		99** (sans VPA)	2** (sans VPA)	2 %** (sans VPA)	/	/	/	0/39** (sans CBZ)	/	1/1018** (sans CBZ, VPA)	0/444** (sans CBZ, VPA)
	Rosa <i>et al.</i> , 1991 + Données de la littérature	984** (sans VPA)	9** (sans VPA)	0,9 %** (sans VPA)	Population générale (taux attendu) Autres AEDs, hors VPA et CBZ	0,07 % (1/1500) 0,13 % (6/4489)	13,7 (5,6 – 33,7) 6,8 (2,4 – 19,1)	9/612** (1,5 %) (sans CBZ)	/	/	/
Kallen, 1994 (Cas-témoin)	Suède (1973 - 1991) (Rétrospectif)	2 expo CBZ parmi les 9 cas		/	Groupe épileptique apparié sur l'année de naissance, l'âge maternel et la parité	1 CBZ expo CBZ parmi les 18 contrôles	6,0** (0,9 – 56,9)	OR** = 4,6 (0,3 – 150,8)	/	/	/
Arpino <i>et al.</i> , 2000 (Cas-témoin)	International <i>Clearinghouse</i> 9 registres (1990 - 1996)	46 malfo.	4 cas	/	Groupe exposé à d'autres médicaments	7706 malfo.	3,84 (1,1 – 10,6)	ORa = 7,00 (3,4 - 14,3)	/	ORa = 1,17 (0,2 - 4,2)	/

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle		Estimation de risque	Autres antiépileptiques			
		Nombre de grossesses exposées	Nombre d'AFTN (n)	% d'AFTN (IC 95%)	Type	% d'AFTN (n/N)		VPA	LTG	PB	PHE
Lisi <i>et al.</i> , 2010 (Cas-témoin) (Mono ou polythérapie ??)	(Rétrospectif)										
	International Clearinghouse 12 registres (1990 - 2004) (Rétrospectif)	179 malfo.	10 cas	/		18131 malfo.	2,44 (1,04 – 5,74)	5,97 (3,68–9,67)	/	NS	NS
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2001 (Cas-témoin)	USA, Canada (1976 – 1998) (Rétrospectif)	6 expo CBZ parmi les 1242 cas (dont 2 CBZ + Primidone)	/	Enfants ayant malfo autres que celles pouvant être en lien avec l'acide folique	6 expo CBZ parmi les 6660 témoins	6,9 (1,9 – 25,7)	/	/	/	/	/
				Enfants nés sans malfo	1626	2,0 (0,4 – 10,1)	/	/	/	/	/
				Enfants atteints d'une malfo chromosomique ou de maladies mendéliennes	2138	10,3 (1,2 – 91,4)	/	/	/	/	/
Medveczky <i>et al.</i> , 2004 (Cas-témoin)	Registre hongrois des malformations congénitales (1980 – 1996) (Rétrospectif)	3 expo CBZ** parmi les 1202 cas	/	Fœtus/enfants présentant une malformation autre que celles de la population cible	21 expo CBZ** parmi les 22475	3,1** (1,0–11,4)	OR = 3,9 (1,0–16,1)	/		OR = 1,2 (0,5–2,5) (barbiturique s)	OR = 0,8 (0,1–5,7)
				Fœtus/enfants nés sans malfo appariés sur le sexe, le lieu de résidence et la semaine de naissance dans l'année	15 expo CBZ** parmi les 38151	7,1** (1,9 – 23,5)	OR = 11,1 (2,2–57,5)	/		OR = 1,7 (0,8–3,8) (barbiturique s)	OR = 0,9 (0,1–6,6)
Jentink <i>et al.</i> , 2010 (Cas-témoin)	Registre EUROCAT (1995 – 2005) (Rétrospectif)	8 expo CBZ parmi les 2048 cas	/	Non exposé aux AEDs (malfo non chromosomiques)	/	2,6 (1,2 – 5,3)	Risque supérieur à CBZ	/	/	/	/
				Non exposé aux AEDs (malfo chromosomiques)	/	4,2 (1,5 - 11,2)					
Werler <i>et al.</i> , 2011 (Cas-témoin)	National Birth Defects Prevention Study) (1997 – 2005) (Rétrospectif)	8 expo CBZ** parmi les ??? cas	/	Témoins sans malformation	10 expo CBZ** parmi les 6622 témoins	5,0 ** (1,9 – 12,7) (pas de modif sensible pour sous	Risque supérieur à CBZ ORa = 9,7 (3,4 - 27,5)	/	/	/	/

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle		Estimation de risque	Autres antiépileptiques			
		Nombre de grossesses exposées	Nombre d'AFTN (n)	% d'AFTN (IC 95%)	Type	% d'AFTN (n/N)		VPA	LTG	PB	PHE
							analyse monothérape e)				
META-ANALYSES / COMPILATION											
Kallen <i>et al.</i> , 1989 (Compilation) % d'un type de malformation par rapport aux autres	6 registres de malformations (1973 -1986) (Rétrospectif)	2 cas d'AFTN parmi les 14 cas de malformations		/	Autres antiépileptiques	18 cas d'AFTN parmi les 150 cas de malformati ons	Augmentatio n NS	15/47 (32 %)	/	1/55 (1,8 %)	0/26 (0 %)
Jentink <i>et al.</i> , 2010 (Compilation)	Compilation de 8 études de cohorte	2680	6	0,22 %	Grossesses incluses dans EUROCAT	0,05 % (1933/ 3 869 947)	Augmentatio n SS (p < 0,001)	/	/	/	/
Gilboa <i>et al.</i> , 2011 (Méta-analyse)	International (jusqu'à 2011) 4 études (Arpino <i>et al.</i> , 2000 ; Medveczky <i>et al.</i> , 2004 ; Jentink <i>et al.</i> , 2010 ; Lisi <i>et al.</i> , 2010)	/	/	/	/	/	3,6 (1,3 – 7,8)	/	/	/	/
Tomson <i>et al.</i> , 2016	32 études de cohorte prospectives ou de registres nationaux de naissances	7308	21	0,3 %	/	/	/	59/4270 (1,4 %)	7/7100 (0,1 %)	2/852 (0,2 %) (barbiturique s)	0/1218 (0 %)

** Mono- et polythérapie ; AEDs : antiépileptiques ; AFTN : anomalie de fermeture du tube neural ; CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; NS : non statistiquement significatif ; SS : statistiquement significatif ; VPA : valproate

▪ **Fentes labiopalatines :**

Les études portant sur le risque de fentes orales chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine en monothérapie (à l'exception des études identifiées par **, qui ne font pas la distinction entre les mono- et polythérapies) sont résumées dans le Tableau 11. Un excès de risque de fentes labiales et/ou palatines est rapporté dans plusieurs études.

Dans l'étude suédoise établie par croisements de registres, [Kallen et al., 2013](#) ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative de risque de fentes orales chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie par rapport à la population non traitée (sur la base de 4 cas de fentes parmi les 1511 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie, soit un ORa = 1,26 (0,34 - 3,23)). A noter que les résultats sont ajustés sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle.

Sur la période 1997 - 2006, le registre américain Grossesse & antiépileptiques a enregistré 4688 grossesses et rapporte une augmentation statistiquement significative de fentes palatines isolées chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine par comparaison aux 69277 nouveau-nés/fœtus recensés à l'hôpital de Boston, avec un OR = 24 (7,9 - 74,4) ([Hernandez-Diaz et al., 2007 \[Résumé\]](#)). Dans la mise à jour des données du registre NAAED, il est rapporté 5 cas de fentes orales parmi les 33 enfants présentant une ou des malformations, soit 5 %, ce qui est 4 fois supérieur à la fréquence du groupe contrôle externe (fréquence de 1,2 % parmi les 206244 enfants).

L'étude cas témoin réalisée à partir des données du Registre hongrois des malformations congénitales, sur la période 1980 - 1996 met également en évidence une augmentation statistiquement significative de fentes palatines postérieures chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, mais sans distinguer les cas en mono- et polythérapie. En effet, les auteurs rapportent une utilisation plus fréquente de carbamazépine au 3^{ème} ou 4^{ème} mois de grossesse par comparaison au groupe témoin « malformé » (POR = 8,4 (2,4 - 29,8)) et à la population sans malformation (POR = 13,7 (3,9 - 47,5)) ([Puho et al., 2007](#)). Néanmoins ce résultat est à considérer avec prudence étant donné que les cas en polythérapie ont été inclus à l'étude.

Un excès de risque de fentes orales (labiales avec ou sans fentes palatines) est retrouvé sur la base d'une revue de la littérature, mais pas dans l'étude cas-témoin réalisée à partir des données du Réseau européen de surveillance des anomalies congénitales (EUROCAT) ([Jentink et al., 2010](#)). La revue de la littérature réalisée à partir de Pubmed, Web of science et Embase a permis de compiler les données de 8 études de cohorte permettant d'identifier les malformations observées ([Samren et al., 1997](#) ; [Diav-Citrin et al., 2001](#) ; [Kaaia et al., 2003](#) ; [Sabers et al., 2004](#) ; [Wide et al., 2004](#) ; [Meador et al., 2006](#) ; [Morrow et al., 2006](#) et [Vajda et al., 2007](#)). Ainsi, 2680 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie sont identifiées, parmi lesquelles 89 cas de malformations majeures, dont 7 fentes orales. Par comparaison aux grossesses incluses dans EUROCAT, les grossesses exposées à la carbamazépine ont un sur-risque statistiquement significatif de 5 types de malformations (sur les 49 sous-groupes de malformations étudiés), dont les fentes labiales (avec ou sans fente palatine) ($p = 0,012$). L'étude cas-témoin a été réalisée à partir des données EUROCAT compilant les données de 19 registres européens, sur la période 1995 - 2005 et se focalise sur les 5 types de malformations identifiées dans la revue de la littérature. En comparant les expositions à la carbamazépine (en monothérapie au 1^{er} trimestre) aux grossesses non exposées à un antiépileptique, les auteurs ne retrouvent pas d'association entre les fentes orales labiales et labio-palatines et la carbamazépine (1 exposition à la carbamazépine parmi les 3544 cas de fentes), par comparaison à une population non traitée par antiépileptique. Le risque de fentes faciales chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine apparaît statistiquement inférieur à celui observé chez les femmes exposées aux autres monothérapies antiépileptiques (en excluant le valproate). A noter que pour cette dernière comparaison, la moitié des cas non exposés à la carbamazépine et au valproate ont été exposés au phénobarbital, qui augmente le risque de fentes faciales.

[Lisi et al., 2010](#) ont conduit une étude cas-témoin basée sur des données compilées de 12 registres dans différents pays (*International Clearinghouse for Birth Defects and Monitoring Systems*), sur la période 1990 - 2004. Parmi les 18131 enfants porteurs d'une malformation, 335 ont été exposés *in utero* aux antiépileptiques dérivés d'acide gras (principalement le valproate), 179 aux dérivés barbituriques, 179 aux dérivés carboxamide (principalement la carbamazépine), 69 aux dérivés hydantoïnes et 43 à d'autres antiépileptiques. Les enfants exposés au 1^{er} trimestre de grossesse à un médicament autre que celui étudié sont considérés comme non exposés. Les auteurs retrouvent une sur-représentation statistiquement significative de fentes palatines isolées chez les 179 enfants porteurs de malformations et été exposés *in utero* aux dérivés carboxamide (principalement la carbamazépine), dont 14 cas de fentes palatines isolées, avec un OR = 2,33 (1,12 - 4,84)). Les auteurs précisent les

limites de cette étude (évaluation rétrospective de l'exposition, biais d'indication, non prise en compte de facteurs de risque potentiels (tabagisme, prise ou non d'acide folique, alcool), et soulignent que l'étude a su détecter les risques malformatifs chez les substances connues pour être tératogènes

En réalisant une méta-analyse à partir des études publiées jusqu'en 2011, [Gilboa et al., 2011](#) compilent les données de 2 publications susmentionnées ([Puho et al., 2007](#) et [Lisi et al., 2010](#)) et retrouvent le sur-risque de fentes palatines chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, avec un OR = 2,4 (1,1 – 4,5).

D'après la revue de la littérature publiée par [Matalon et al., 2002](#), concernant les données disponibles sur les risques liés à l'exposition *in utero* à la carbamazépine (en monothérapie ou en polythérapie), les auteurs identifient 16 études prospectives, regroupant un total de 1255 grossesses exposées à la carbamazépine, dont 765 en monothérapie. Aucune analyse statistique n'est réalisée par type de malformations, néanmoins, les auteurs rapportent une fréquence de fentes orales labio-palatines de 0,39 % chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine seule.

Enfin, en compilant les données issues de 32 études de cohorte prospectives ou de registres nationaux de naissances, [Tomson et al., 2016](#) rapportent 24 cas de fentes orales parmi les 7308 fœtus/enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie (0,3 %). Aucune analyse statistique n'est réalisée mais cette fréquence apparaît supérieure à celle retrouvée avec la lamotrigine, mais inférieure à celle observée avec le valproate, les barbituriques et le topiramate.

De plus, l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM rapport que comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les enfants nés de grossesses exposées à la carbamazépine (n = 487) avaient un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative de fente palatine (OR = 6,5 (0,8-23,8)) ([ANSM/CNAM 2017](#)).

Tableau 11 : Résumé des études portant sur les fentes orales après exposition *in utero* à la carbamazépine et estimations de risque

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle		Estimation de risque	Autres antiépileptiques			
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de fentes orales (n)	% de fentes orales (IC 95%)	Type	% de fentes (n/N)		VPA	LTG	PB	PHE
ETUDES PROSPECTIVES											
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP)	International (42 pays) (1999 – 2016) (Prospectif)	1957	2	0,10 %	/	/	/	6/1381 (0,43 %)	3/2514 (0,12 %)	1/294 (0,25 %)	0/125
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2007 [Résumé]	USA - Canada (1997-2006) (Prospectif)	873	5	0,57 %	Externe Population générale (registre hôpital de Boston)	/	/	/	/	/	/
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED)	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	873	4 fentes palatines	0,46 % fentes palatines		0,019 % (/69277)	24 (7,9 – 74,4) fentes palatines	/	/	/	/
		1033	5	0,48 %		206244	0,12 %	4/323 (1,2 %)	7/1562 (0,45%)	4/199 (2,0 %)	/
Campbell <i>et al.</i> , 2014 (Registre UKEPR)	UK - Irlande (1996-2012) (Prospectif)	1657	4	0,2 %	/	/	/	13/1220 (1,1 %)	2/2098 (0,1%)	/	/
ETUDES DE REGISTRE POPULATIONNEL											
Källen <i>et al.</i> , 2013 (Registre) – Début de grossesse	Suède (1996-2011) (Rétrospectif)	1511	4	0,26 %	Population générale	/	1,26 (0,34 – 3,23)	5/697 (0,7 %)	4/1084 (0,4 %)	/	/
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre) – Pendant de grossesse	Norvège (1999-2011) (Rétrospectif)	685	1	0,15 %	Groupe non épileptique	771412	/	0/333 (0 %)	1/833 (0,12 %)	/	/
ANSM/CNAM (2017)	France (2011 - 2015) (Rétrospectif)	487	2 fentes palatines	0,41%	Groupe non traité par antiépileptique	0,065%	OR : 6,5 [0,8-23,5] fentes palatines				
ETUDES RETROSPECTIVES											
Puho <i>et al.</i> , 2007 (Cas-témoin)	Registre hongrois des malformations congénitales (1980 – 1996) (Rétrospectif)	3 expo CBZ** parmi les 601 cas de fentes palatines postérieures		/	Fœtus/enfants présentant une malformation autre que celles de la population cible (avec ajustement sur l'âge maternel, la parité et la survenue de rhume/grippe pendant le 2 nd ou 3 ^{ème} mois de grossesse)	13 expo CBZ** parmi les 20868	8,4** (2,4 – 29,8) fentes palatines postérieures	/	/	/	/

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle		Estimation de risque	Autres antiépileptiques			
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de fentes orales (n)	% de fentes orales (IC 95%)	Type	% de fentes (n/N)		VPA	LTG	PB	PHE
					Enfants nés sans malfo. appariés sur le sexe, le lieu de résidence et la semaine de naissance dans l'année	15 expo CBZ** parmi les 38151	13,7** (3,9 – 47,5) fentes palatines postérieures	/	/	/	/
Jentink <i>et al.</i> , 2010 (Cas-témoin)	Registre EUROCAT (1995 – 2005) (Rétrospectif)	1 expo CBZ parmi les 3544 cas	/	/	Non exposé aux AEDs (malfo non chromosomiques)	/	0,2 (0,0 - 1,3)	Risque SS supérieur à CBZ	/	/	/
					Non exposé aux AEDs (malfo chromosomiques)	/	0,2 (0,0 - 1,7)				
Lisi <i>et al.</i> , 2010 (Cas-témoin) (Mono ou polythérapie ??)	International Clearinghouse 12 registres (1990 - 2004) (Rétrospectif)	179 malfo.	14 cas de fentes palatines	/	Groupe exposé à d'autres médicaments	18131 malfo.	2,33 (1,12 – 4,84)	OR = 2,98 (1,15 – 7,68)	/	NS	NS
META-ANALYSES / COMPILATION											
Matalon <i>et al.</i> , 2002 (Compilation)	Compilation de 16 études prospectives publiées	765	/	0,39 %	/	/	/	/	/	/	/
Jentink <i>et al.</i> , 2010 (Compilation)	Compilation de 8 études de cohorte	2680	7	0,26 %	Grossesses incluses dans EUROCAT	0,094 % (3634/ 3 869 947)	Augmentation SS (p < 0,012)	/	/	/	/
Gilboa <i>et al.</i> , 2011 (Méta-analyse)	International (jusqu'à 2011) 4 études (Puho <i>et al.</i> , 2007 ; Lisi <i>et al.</i> , 2010)	/	/	/	/	/	2,4 (1,1 – 4,5)	/	/	/	/
Tomson <i>et al.</i> , 2016 (Compilation)	32 études de cohorte prospectives ou de registres nationaux de naissances	7308	24	0,3 %	/	/	/	31/4270 (0,7 %)	14/7100 (0,2 %)	11/852 (1,3 %) (barbituriques)	3/1218 (0,2 %)

** Mono- et polythérapie ; AEDs : antiépileptiques ; AFTN : anomalie de fermeture du tube neural ; CBZ : carbamazépine ; PHE : phénytoïne ; PB : phénobarbital NS : non statistiquement significatif ; SS : statistiquement significatif ; VPA : valproate

▪ **Malformations cardiaques :**

Les études portant sur le risque de malformations cardiaques chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine en monothérapie (à l'exception des études identifiées par **, qui ne font pas la distinction entre les mono- et polythérapies) sont résumées dans le Tableau 12.

Dans l'étude prospective conduite chez 210 femmes enceintes ayant contacté le Service d'information israélien sur les agents tératogènes, entre 1989 et 1999, un taux élevé de malformations cardiaques chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (2,9 %) ([Diav-Citrin et al., 2001](#)). Par comparaison au groupe contrôle constitué de 210 femmes (appariées sur l'année, l'âge gestationnel et l'âge maternel au moment de l'appel) ayant contacté le Service pendant la même période mais au sujet d'exposition à des agents non tératogènes, cette fréquence n'est pas statistiquement différente, mais le devient en élargissant la comparaison au groupe contrôle « général » (non apparié ; n = 629) avec un RR = 4,17 (1,13 - 15,36). A noter que pour cette comparaison, tous les expositions à la carbamazépine sont considérées (mono- (n = 143) et polythérapie (n= 67)). La malformation cardiaque n'est pas décrite dans 2 cas sur 8 et dans un cas il s'agit d'une hypertrophie ventriculaire droite sans malformations sous jacente décrite.

D'après la revue de la littérature publiée par [Matalon et al., 2002](#), concernant les données disponibles sur les risques liés à l'exposition *in utero* à la carbamazépine (en monothérapie ou en polythérapie), les auteurs identifient 16 études prospectives, regroupant un total de 1255 grossesses exposées à la carbamazépine, dont 765 en monothérapie. Aucune analyse statistique n'est réalisée par type de malformations, néanmoins, les auteurs notent que les malformations les plus fréquemment rapportées après exposition *in utero* à la carbamazépine seule sont les malformations cardiaques (1,83 % des enfants exposés).

Parmi les études rétrospectives basées sur des registres populationnels, des taux de malformations cardiaques entre 0,37 % et 1 % sont rapportés, sans qu'un sur-risque soit observé par rapport au groupe contrôle considéré. En effet, l'étude suédoise rétrospective conduite chez les enfants nés de mères épileptiques entre 1995 et 2001, par croisement de registres, retrouve 7 cas de malformations cardiaques parmi les 703 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie (soit 1 %) ([Wide et al., 2004](#)). Aucune analyse statistique n'est réalisée, mais le taux de malformations cardiaques chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine apparaît inférieur à celui observé avec le valproate (7/268 ; 2,6 %) et similaire à celui observé avec les autres monothérapies (hors valproate et carbamazépine) (3/285 ; 1,05 %). Dans l'étude étendue sur la période 1996-2011, [Kallen et al., 2013](#) ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative de risque d'anomalies cardiaques chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie par rapport à la population non traitée (sur la base de 13 cas d'anomalies cardiaques parmi les 1511 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie, soit un ORa = 0,70 (0,41 - 1,21)). A noter que les résultats sont ajustés sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle.

Dans l'étude basée sur les registres finlandais, 3 cas de malformations cardiaques sont rapportés parmi les 805 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie, soit une fréquence de 0,37 %. Une fréquence de 0,75 % (7/939) est rapportée chez les enfants nés de mères épileptiques non traitées par antiépileptique ([Artama et al., 2005](#)). Enfin, dans l'étude basée sur le registre populationnel norvégien, [Veiby et al., 2014](#) ne précisent pas la fréquence de l'ensemble des malformations cardiaques mais n'identifient pas de sur-risque d'anomalies circulatoires ou du septum cardiaque pour la carbamazépine (N = 685) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques non traitées par antiépileptiques (N = 771412).

Parmi les études de registres fournissant des précisions quant au risque de malformations cardiaques, des résultats divergents sont obtenus. En effet, l'étude conduite à partir des données de 6 registres de malformations (France, Italie (2 registres), Suède et Amérique du Sud), sur la période 1973 – 1986, identifie 4 cas de malformations cardiaques parmi les 14 cas de malformations enregistrées chez des femmes exposées pendant la grossesse à la carbamazépine en monothérapie ([Kallen et al., 1989](#)). A partir de ces données, les auteurs concluent à une association à la limite de la significativité entre la carbamazépine et la survenue de malformations cardiaques. L'étude prospective concernant les malformations cardiaques chez les enfants nés de mères épileptiques, conduite à partir du Registre Epilepsie et Grossesse Kerala (Inde), sur la période 1998 – 2004, rapporte une fréquence élevée de malformations cardiaques après exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie (7/112 ; 6,3 %), mais le taux de malformations cardiaques rapporté chez les enfants non exposés aux antiépileptiques est également élevé (8 %) ([Thomas et al., 2008](#)). Parmi les sous-groupes de malformations étudiés dans le registre international EURAP, un sur-risque d'anomalies cardiaques

semble apparaître pour la carbamazépine en monothérapie par rapport à la lamotrigine en monothérapie, avec une fréquence de 1,43 % (28/1957) *versus* 0,6 % (15/2514) (aucune analyse statistique réalisée par les auteurs) (Tomson *et al.*, 2018). A noter que le taux de malformations cardiaques pour le phénobarbital et le valproate sont respectivement de 2,7 % et 2,5 %. De la même manière, dans le registre du Royaume Uni et de l'Irlande, aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre la fréquence de malformations cardiaques chez les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie (14/1220 ; 1,1 %) et à la carbamazépine en monothérapie (14/1657 ; 0,8 %), avec un OR = 1,36 (0,64 – 2,87) (Campbell *et al.*, 2014). Le valproate entraînant un risque accru de malformations cardiaques, un sur-risque ne peut être exclu pour la carbamazépine. *A contrario*, cet excès de risque de malformations cardiaques après exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie n'est pas retrouvé dans le registre Nord-Américain par rapport à un groupe témoin externe (naissances d'un hôpital de Boston), avec une fréquence de 0,29 % (3/1033) *versus* 0,33 % (Hernandez-Diaz *et al.*, 2012).

La seule étude cas-témoin réalisée sur les malformations cardiaques est basée sur des données compilées de 9 registres dans différents pays (*International Clearinghouse for Birth Defects and Monitoring Systems* ; Australie, France (x2), Italie (x2), Pays-Bas ; Israël ; Japon et Amérique du Sud) sur la période 1990 – 1996 (Arpino *et al.*, 2000). Parmi les 8005 enfants porteurs d'une malformation, les 299 exposés *in utero* aux antiépileptiques au 1^{er} trimestre de grossesse sont définis comme exposés, parmi lesquels 46 à la carbamazépine en monothérapie et les 7706 exposés à d'autres médicaments au 1^{er} trimestre de grossesse sont considérés comme non exposés. Les auteurs ne mettent pas en évidence d'association statistiquement significative entre l'exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie et le risque de malformations cardiaques (ORa = 0,85 (0,3 - 2,2)) ou de coarctation de l'aorte (ORa = 1,75 (0,1 – 10,4)). En étendant cette étude en termes de période (1990 – 2004) et de registres inclus (12 registres), Lisi *et al.*, 2010 ne retrouvent pas de sur-représentation statistiquement significatif de risque de communication interventriculaires ou interauriculaires, de débit cardiaque, d'obstruction du débit du ventriculaire gauche ou d'anomalies du retour pulmonaire veineux chez les 179 enfants porteurs de malformations et été exposés *in utero* aux dérivés carboxamide (principalement la carbamazépine).

En compilant les données de 8 études prospectives concernant 2680 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie, Jentink *et al.*, 2010 rapportent un sur-risque statistiquement significatif d'anomalies du retour veineux pulmonaire ($p < 0,001$). Enfin, en compilant les données issues de 32 études de cohorte prospectives ou de registres nationaux de naissances, Tomson *et al.*, 2016 rapportent 52 cas malformations cardiaques parmi les 7308 fœtus/enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie (0,7 %). Aucune analyse statistique n'est réalisée mais cette fréquence apparaît du même ordre de grandeur que celle retrouvée avec la lamotrigine et la phénytoïne, mais inférieure à celle observée avec le valproate et les barbituriques.

Tableau 12 : Résumé des études portant sur les malformations cardiaques après exposition *in utero* à la carbamazépine et estimations de risque

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle		Estimation de risque	Autres antiépileptiques			
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malfo cardiaques (n)	% de malfo cardiaques (IC 95%)	Type	% de malfo cardiaques (n/N)		VPA	LTG	PB	PHE
ETUDES PROSPECTIVES											
Diav-Citrin <i>et al.</i> , 2001 Service d'information sur les agents tératogènes	Israël (1989-1999) (Prospectif)	210**	6**	2,9 %**	Femmes non exposées appariées sur l'année, l'âge gestationnel et l'âge maternel	1,6 % (3/181)	1,78** (0,43 – 7,35)	/	/	/	/
					Femmes non exposées (non appariées)	0,7 % (4/570)	4,17** (1,13 - 15,36)	/	/	/	/
Thomas <i>et al.</i> , 2008 Registre Epilepsie et Grossesse Kerala	Inde (1998 – 2004) (Prospectif)	112	7	6,3 %	Groupe non traité	8 % (6/75)	Pas de différence SS	7/71 (9,9 %)	/	3/43 (7 %)	0/31 (0 %)
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP)	International (42 pays) (1999 – 2016) (Prospectif)	1957	28	1,43 %	/	/	/	34/1381 (2,46 %)	15/2514 (0,60 %)	8/294 (2,72 %)	5/125 (4 %)
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED)	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	1033	3	0,29 %	Externe Population générale (registre hôpital de Boston)	0,33 %	/	8/323 (2,5 %)	3/1562 (0,19 %)	5/199 (2,5 %)	/
Campbell <i>et al.</i> , 2014 (Registre UKEPR)	UK - Irlande (1996-2012) (Prospectif)	1657	14	0,8 %	Groupe traité par valproate	1,1 % (14/1220)	Pas de différence SS	14/1220 (1,1 %)	9/2098 (0,4%)	/	/
ETUDES DE REGISTRE POPULATIONNEL											
Kallen <i>et al.</i> , 2013 (Registre) – Début de grossesse	Suède (1996-2011) (Rétrospectif)	1511	13	0,9 %	Population générale	/	0,70 (0,41 - 1,21)	23/697 (3,3 %)	10/1084 (0,9 %)	/	/
Artama <i>et al.</i> , 2005 (Registre) – 1^{ier} trimestre	Finlande (1991 - 2000) (Rétrospectif)	805	3	0,37 %	Groupe épileptique non traité	0,75 % (7/939)	/	4/263 (1,5 %)	/	/	/
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre) – Pendant de grossesse	Norvège (1999-2011) (Rétrospectif)	685	Anomalies circulaires ou du septum cardiaque		Groupe non épileptique	77/1412	Pas de différence SS	/	/	/	/
ETUDES RETROSPECTIVES											
Arpino <i>et al.</i> , 2000 (Cas-témoin)	International <i>Clearinghouse</i> 9 registres	46 malfo.	6 cas Cardiaques	/	Groupe exposé à d'autres médicaments	7706 malfo.	0,85 (0,3 – 2,2) Cardiaques	ORa = 1,68 (1,0 – 2,9)	/	ORa = 2,18 (1,0 – 4,7)	/

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle		Estimation de risque	Autres antiépileptiques			
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malfo cardiaques (n)	% de malfo cardiaques (IC 95%)	Type	% de malfo cardiaques (n/N)		VPA	LTG	PB	PHE
Lisi <i>et al.</i> , 2010 (Cas-témoin) (Mono ou polythérapie ??)	(1990 - 1996) (Rétrospectif)		1 cas Coarctation aorte	/			1,75 (0,1 – 10,4) Coarctation aorte	ORa = 7,87 (1,1 – 33,2)	/	0	/
	International <i>Clearinghouse</i> 12 registres (1990 - 2004) (Rétrospectif)	179 malfo.	Communication interventriculaire ou interauriculaire, débit cardiaque, obstruction du débit du ventriculaire gauche ou anomalies du retour pulmonaire veineux			18131 malfo.	Pas de différence SS	Augmentat ion SS risque débit cardiaque	/	Augmentatio n SS (débit cardiaque et communicati on inter- auriculaire)	/
Jentink <i>et al.</i> , 2010 (Cas-témoin)	Registre EUROCAT (1995 – 2005) (Rétrospectif)	0 expo CBZ parmi les 132 cas d' anomalies du retour veineux pulmonaire		/	Non exposé aux AEDs (malfo non chromosomiques)	/	nc	/	/	/	/
					Non exposé aux AEDs (malfo chromosomiques)	/	nc	/			
META-ANALYSES / COMPILATION											
Kallen <i>et al.</i> , 1989 (Compilation) % d'un type de malformation par rapport aux autres	6 registres de malformations (1973 -1986) (Rétrospectif)	4 cas de malformations cardiaques parmi les 14 cas de malformations (29 %)		/	Autres antiépileptiques	25 cardiaques parmi les 150 de malformati ons (17 %)	Association à la limite de la SS	7/47 (15 %)	/	8/55 (15 %)	5/26 (19 %)
Matalon <i>et al.</i> , 2002 (Compilation)	Compilation de 16 études prospectives	765	/	1,83 %	/	/	/	/	/	/	/
Jentink <i>et al.</i> , 2010 (Compilation)	Compilation de 8 études de cohorte	2680	2 anomalies du retour veineux pulmonaire	0,07 %	Grossesses incluses dans EUROCAT	0,03 % (134/ 3 869 947)	Augmentation SS (p < 0,001)	/	/	/	/
Tomson <i>et al.</i> , 2016 (Compilation)	32 cohortes prospectives ou registres nationaux	7308	52	0,7 %	/	/	/	61/4270 (1,4 %)	51/7100 (0,7 %)	28/852 (3,3 %) (barbiturique s)	9/1218 (0,7 %)

** Mono- et polythérapie ; AEDs : antiépileptiques ; AFTN : anomalie de fermeture du tube neural ; CBZ : carbamazépine ; nc : non calculable ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ;
NS : non statistiquement significatif ; SS : statistiquement significatif ; VPA : valproate

Les études ayant analysé le risque de malformations spécifiques (hors cardiaques, fentes et anomalies de fermeture du tube neural) sont résumées dans le Tableau 13.

▪ **Hypospadias**

Un excès de risque d'hypospadias est retrouvé sur la base d'une revue de la littérature ([Jentink et al., 2010](#)), mais pas dans l'étude basée sur les registres Suédois ([Kallen et al., 2013](#)) ou dans l'étude cas-témoin réalisée à partir des données du Réseau européen de surveillance des anomalies congénitales (EUROCAT) ([Jentink et al., 2010](#)). La revue de la littérature réalisée à partir de Pubmed, Web of science et Embase a permis de compiler les données de 8 études de cohorte permettant d'identifier les malformations observées ([Samren et al., 1997](#) ; [Diav-Citrin et al., 2001](#) ; [Kaaja et al., 2003](#) ; [Sabers et al., 2004](#) ; [Wide et al., 2004](#) ; [Meador et al., 2006](#) ; [Morrow et al., 2006](#) et [Vajda et al., 2007](#)). Ainsi, 2680 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie sont identifiées, parmi lesquelles 89 cas de malformations majeures, dont 12 cas d'hypospadias. Par comparaison aux grossesses incluses dans EUROCAT, les grossesses exposées à la carbamazépine ont un sur-risque statistiquement significatif de 5 types de malformations (sur les 49 sous-groupes de malformations étudiés), dont les hypospadias ($p < 0,001$). L'étude cas-témoin a été réalisée à partir des données EUROCAT compilant les données de 19 registres européens, sur la période 1995 – 2005 et se focalise sur les 5 types de malformations identifiées dans la revue de la littérature. En comparant les expositions à la carbamazépine (en monothérapie au 1^{er} trimestre) aux grossesses non exposées à un antiépileptique ou aux autres monothérapies antiépileptiques (en excluant le valproate), les auteurs ne retrouvent pas d'association entre les hypospadias et la carbamazépine (6 expositions à la carbamazépine parmi les 5393 cas d'hypospadias). *A contrario*, le risque d'hypospadias chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine est statistiquement inférieur à celui observé chez les femmes exposées au valproate. L'étude populationnelle rétrospective suédoise conduite chez les enfants nés de mères épileptiques entre 1996 et 2011, par croisement de registres, retrouve 5 cas d'hypospadias parmi les 1511 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie (soit 0,3 %) ([Kallen et al., 2013](#)). Les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative de risque d'hypospadias chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie par rapport à la population non traitée (ORa = 0,96 (0,31 - 2,24)). A noter que les résultats sont ajustés sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle.

▪ **Dysmorphie, hypoplasie des ongles, microcéphalie**

En étudiant les issues de grossesses de femmes enceintes exposées à la carbamazépine au 1^{er} trimestre et s'étant renseigné sur sa tératogénicité auprès du registre Californien sur les agents tératogènes, [Jones et al., 1989](#) concluent à l'existence d'un profil malformatif, incluant des anomalies cranio-faciales (11 % chez les enfants exposés en monothérapie) et des hypoplasies des ongles (26 % chez les enfants exposés en monothérapie). L'étude inclut d'une part, 8 cas rétrospectifs d'enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (dont 4 exposés en monothérapie) et d'autre part 72 grossesses prospectives (dont 25 exposées en monothérapie). Parmi les 35 enfants nés vivants et examinés par les auteurs, 9 cas d'hypoplasie des ongles, 9 cas d'épicanthus, 4 cas de fentes palpébrales orientées en haut et en dehors, 4 cas de nez court avec un large philtrum, 4 cas de microcéphalie et 1 malformation cardiaque. D'autre part des retards de développement sont rapportés chez 5 des 25 enfants examinés. De la même manière, l'étude prospective canadienne conduite sur la période 1987 – 1992 met en évidence qu'une exposition *in utero* à la carbamazépine ($n = 35$) est associée à une augmentation de risque de micrognathie, de dysplasie des ongles, d'hypoplasie malaire, de bosses frontales et de front haut par comparaison au groupe contrôle non épileptique non traité apparié sur l'âge maternel, la gravidité, la parité et le statut socio-économique ([Nulman et al., 1997](#)).

De la même manière, la cohorte écossaise rétrospective conduite chez des enfants âgés de 2 jours à 39 ans (moyenne de 9 ans), nés de mères épileptiques ayant accouché entre 1976 et 2000, rapporte une augmentation statistiquement significative de risque de dysmorphie faciale chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie ($n = 70$) par comparaison aux enfants nés de mères épileptiques mais non exposés aux antiépileptiques ($n = 38$) (59 % *versus* 25 % ; $p = 0,029$) ([Dean et al., 2002](#)).

▪ **Autres types de malformations :**

D'autres types de malformations ont également été décrits avec la carbamazépine, mais de manière ponctuelle, comme c'est le cas des malformations gastro-intestinales évoquées par [Canger et al., 1999](#). Sur la base des données du registre populationnel norvégien, incluant 685 grossesses exposées *in utero* à la carbamazépine, [Veiby et al., 2009](#) rapportent une augmentation statistiquement significative de risque d'anomalies respiratoires avec la carbamazépine (en monothérapie) par comparaison au groupe contrôle non traité. En compilant les données de 8 études prospectives concernant 2680 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie, [Jentink et al., 2010](#) rapportent un sur-

risque statistiquement significatif d'hernies diaphragmatiques ($p = 0,007$). Les données issues du registre australien mettent en évidence un excès de risque d'anomalies du tractus urinaire ([Vajda et al., 2013](#)).

L'étude populationnelle rétrospective suédoise conduite chez les enfants nés de mères épileptiques entre 1996 et 2011, par croisement de registres, retrouve 5 cas de pied bot et 5 cas de poly/syndactylie parmi les 1511 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie (soit 0,3 %) ([Kallen et al., 2013](#)). Après ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle, les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative de risque de pied bot et de poly/syndactylie, avec des mesures d'association respectivement égales à $ORa = 2,23$ (0,72 - 5,21) et $ORa = 1,45$ (0,47 - 3,38).

Suite à une publication décrivant 4 cas de malformations congénitales oculaires, [Kroes et al., 2002](#) ont réalisé une étude basée sur les données du registre de malformations du Nord des Pays-Bas incluses dans EUROCAT. Les malformations étudiées sont les anophtalmies, les microphtalmies, les colobomes oculaires (iris, papille optique ou cristallin). Sur la période d'étude (1981 – 1999), les auteurs rapportent 288094 naissances (vivantes ou non) survenues dans la région d'étude, parmi lesquelles 7348 enfants ou fœtus présentant au moins une malformation congénitale, dont 77 avec une des malformations oculaires étudiées. Aucun de ces enfants n'a été exposé à la carbamazépine. A noter que parmi les 7348 enfants ou fœtus présentant au moins une malformation congénitale, 7 mères ont été traitées par carbamazépine au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, sans qu'il ne soit rapporté de malformation oculaire chez leurs enfants. Les auteurs réalisent également une revue des données dans la littérature scientifique, sans retrouver de malformations oculaires parmi les 11 études publiées (1046 cas d'exposition à la carbamazépine au cours de la grossesse). De même, il n'est pas identifiée d'association entre l'exposition à la carbamazépine et les malformations oculaires au sein de la base de données internationale de malformations et d'exposition aux médicaments (*International database on malformations and drug exposure, MADRE*), recensant 8005 cas de malformations, dont 46 ayant été exposés à la carbamazépine au 1^{er} trimestre de grossesse. Néanmoins, un case-report d'anophtalmie bilatérale (associée à d'autres malformations) après exposition *in utero* à la carbamazépine (800 mg/j), viagabatrén et dexaméthasone est retrouvé dans la littérature. Les auteurs concluent que les données disponibles ne vont pas dans le sens d'une association entre l'exposition à la carbamazépine et les malformations oculaires étudiées, mais soulignent qu'au regard de la faible prévalence de ce type de malformations et la faible prévalence de l'exposition à la carbamazépine, il est difficile d'exclure ce risque.

D'après la revue de la littérature publiée par [Matalon et al., 2002](#), concernant les données disponibles sur les risques liés à l'exposition *in utero* à la carbamazépine (en monothérapie ou en polythérapie), les auteurs identifient 16 études prospectives, regroupant un total de 1255 grossesses exposées à la carbamazépine, dont 765 en monothérapie. Aucune analyse statistique n'est réalisée par type de malformations, néanmoins, les auteurs rapportent une fréquence d'anomalies du tractus urinaire (0,78 % des enfants exposés) chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine seule.

Tableau 13 : Résumé des études ayant analysé le risque de malformations spécifiques (hors cardiaques, fentes et anomalies de fermeture du tube neural) après exposition *in utero* à la carbamazépine

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible exposée à la carbamazépine	Population contrôle	Types de malformations étudiées	Résultats
ETUDES PROSPECTIVES					
Jones <i>et al.</i> , 1989	Registre Californien sur les agents tératogènes	Monothérapie : - 4 cas rétrospectifs - 25 grossesses prospectives	/	- Malformations cardiaques, - Dymorphie faciale, - Hypoplasie des ongles - Microcéphalie - Retard de développement	Existence d'un profil malformatif, incluant des anomalies cranio-faciales (11 % chez les enfants exposés en monothérapie), des hypoplasies des ongles (26 % chez les enfants exposés en monothérapie) et un retard développemental (20 % chez les enfants exposés en monothérapie).
Nulman <i>et al.</i> , 1997	4 hôpitaux canadiens (1987 – 1992) (Prospectif)	Monothérapie : 36 couples mères/enfants	Groupe contrôle non exposé à des agents tératogènes et apparié sur l'âge maternel, la gravidité, la parité et le statut socio-économique	- Anomalies mineures - Micrognathie - Dysplasie des ongles, - Hypoplasie malaire - Bosses frontales - Front haut - Epicanthus - Long philtrum - Lèvre supérieure fine - Ensellure nasale déprimée - Strabisme - Palais ogival - Malformations majeures	- Augmentation SS d'un facteur 2 fois ($p < 0,01$) d'anomalies mineures. - Augmentation de risque de micrognathie, de dysplasie des ongles, d'hypoplasie malaire, de bosses frontales et de front haut
Canger <i>et al.</i> , 1999 (mise à jour de Battino <i>et al.</i> , 1992)	Italie (1977-1996) (Prospectif)	Monothérapie : 113 grossesses		- Malformations gastro-intestinales	Les enfants ayant été exposés <i>in utero</i> à la carbamazépine sont plus susceptibles de présenter des malformations gastro-intestinales
Tomson <i>et al.</i> , 2018	International 42 pays (1999 – 2016) (Prospectif)	Monothérapie 1957 grossesses	Enfants exposés à la lamotrigine	Hypospadias, Polydactylie, Rénal, Multiples, Autres	Pas d'analyse statistique
Hernandez Diaz <i>et al.</i> , 2012.	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	Monothérapie 1033 grossesses	Naissances d'un hôpital de Boston	Hypospadias	Pas de différence SS
Vajda <i>et al.</i> , 2013	Australie (1998-2013) (Prospectif)	Monothérapie 361 grossesses	Régressions logistiques par type de malformations en fonction de l'exposition à chaque antiépileptique considéré	Hypospadias, anomalies du tractus urinaire, anomalies des doigts, des jambes, de la face, de la bouche, cérébrales, du crâne, sacral groove	Augmentation SS d'anomalies du tractus urinaire ($p = 0,0045$)
Campbell <i>et al.</i> , 2014	UK - Irlande (1996-2012) (Prospectif)	Monothérapie 1657 grossesses		- Hypospadias/tractus gastro-intestinal - Anomalies squelettiques - Autres anomalies	- Hypospadias/tractus gastro-intestinal (0,3 %) - Anomalies squelettiques (0,2 %) - Autres anomalies (0,4 %)

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible exposée à la carbamazépine	Population contrôle	Types de malformations étudiées	Résultats
REGISTRES POPULATIONNELS					
Wide <i>et al.</i> , 2004 (Registre)	Suède (1995 - 2001) (Rétrospectif)	Monothérapie - 703 grossesses	/	- Hypospadias - Atrésie tractus alimentaire - Hernie diaphragmatique - Craniosynostose	- Hypospadias (0,43 %) - Atrésie tractus alimentaire (0,14 %) - Hernie diaphragmatique (0 %) - Craniosynostose (0,14 %)
Kallen <i>et al.</i> , 2013	Suède (1996 - 2011) (Rétrospectif)	Monothérapie - 1511 grossesses	Population générale	- Hypospadias - Pied bot - Poly/syndactylie	0,3 % : ORa = 0,96 (0,31 - 2,24) 0,3 % : ORa = 2,23 (0,72 - 5,21) 0,3 % : ORa = 1,45 (0,47 - 3,38)
Veiby <i>et al.</i> , 2009 (Registre)	Norvège (1999 – 2005) (Rétrospectif)	Monothérapie 439 naissances	Groupe contrôle non traité (n = 369,267 naissances)	- Anomalies du Système nerveux - Anomalies de face/cou/yeux/oreilles/ - Anomalies du tractus digestif - Anomalies des organes génitaux - Anomalies du système urinaire - Anomalies musculo-squelettiques - Anomalies chromosomiques - Autres	- Augmentation SS de risque d'anomalies respiratoires - <u>Autres malformations</u> : pas de différence SS
ETUDES RETROSPECTIVES					
Dean <i>et al.</i> , 2002	Ecosse (1976 - 2000) (Rétrospectif)	Monothérapie 70 grossesses	Mères épileptiques non exposées aux antiépileptiques	- Dysmorphie faciale	- Augmentation SS de dysmorphie faciale (p = 0,029) - La carbamazépine tend à être associée aux malformations suivantes : hernie inguinale dislocation de la hanche, cardiaque et fente palatine sous muqueuse.
Kini <i>et al.</i> , 2006 (+ suite publiée par Mawer <i>et al.</i> , 2010)	Liverpool et Manchester (1989 - 1999) (Rétrospectif)	Monothérapie 94 enfants		- Dysmorphie faciale	Les traits les plus fréquemment rapportés chez les enfants exposés <i>in utero</i> à la carbamazépine sont un petit menton et une lèvre inférieure éversée
Jentink <i>et al.</i> , 2010 (Cas témoin)	Registre EUROCAT (1995 – 2005) (Rétrospectif)	Monothérapie - 6 Hypospadias - 1 Hernie diaphragmatique	Non exposé aux antiépileptiques (malformations non chromosomiques) Non exposé aux antiépileptiques (malformations chromosomiques)	- Hypospadias - Hernie diaphragmatique	Pas d'augmentation SS Pas d'augmentation SS
Werler <i>et al.</i> , 2011 (Cas témoin)	National Birth Defects Prevention Study) (1997 – 2005) (Rétrospectif)	Polythérapie - 0 Hypospadias - 8 Autres anomalies	6622 témoins sans malformation	- Hypospadias - Autres anomalies	Pas d'augmentation SS (La sous analyse chez les femmes exposées en monothérapie ne modifie pas sensiblement les résultats)

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible exposée à la carbamazépine	Population contrôle	Types de malformations étudiées	Résultats
COMPILATION					
Matalon <i>et al.</i> , 2002 (Compilation)	Compilation de 16 études prospectives publiées	Monothérapie 797 grossesses	- Femmes non épileptiques - femmes épileptiques non traitées	- Malformations majeures - Malformations du tractus urinaire - Malformations du système nerveux central - Anomalies squelettiques - Anomalies diaphragmatiques - Anomalies gastro-intestinales - Hernies inguinales - Autres	Anomalies du tractus urinaire (0,78 %) Anomalies squelettiques (0,39 %) Anomalies diaphragmatiques (0,26 %) Anomalies gastro-intestinales (0,26 %) Anomalies système nerveux central (0,52 %) ; Autres (0,13 %). Pas d'analyse statistique pour les types de malformations.
Jentink <i>et al.</i> , 2010 (Compilation)	Compilation de 8 études de cohorte	Monothérapie 2680 grossesses	Grossesses incluses dans EUROCAT	49 sous-groupes de malformations	- Augmentation SS d'hypospadias (p < 0,001) , - Augmentation SS d'hernies diaphragmatiques (p = 0,007)

AFTN : anomalie de fermeture du tube neural ; AED : antiépileptique ; np : non précisé ; RR : risque relatif ; OR : odd ratio ; SS : statistiquement significatif

1.3.3 Relation dose-effet

Les recommandations posologiques quotidiennes d'entretien chez l'adulte selon les indications, sont les suivantes :

- Epilepsies : 10 à 15 mg/kg/jour en moyenne, en 2 ou 3 prises.
- Psychiatrie :
 - o Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires : 400 à 800 mg/jour soit 2 à 4 comprimés à 200 mg/jour, en 2 ou 3 prises.
 - o Traitement des états d'excitation maniaques ou hypomaniaques : 600 à 1200 mg/jour soit 3 à 6 comprimés à 200 mg/jour, en 2 ou 3 prises.
- Douleurs : la posologie initiale est de 200 à 400 mg/jour, en 2 ou 3 prises. Augmenter les doses jusqu'à suppression de la douleur. Puis diminuer progressivement la dose jusqu'à la plus petite dose efficace.

Parmi les études s'étant intéressées à la relation entre la dose de carbamazépine et le risque malformatif, les études les plus anciennes n'ont pas mis en évidence d'effet dose ([Canger et al., 1999](#) ; [Samren et al., 1999](#) ; [Kaneko et al., 1999](#) ; [Kaaja et al., 2003](#) ; [Artama et al., 2005](#)). *A contrario*, les études plus récentes, incluant un nombre plus important de patientes, ont mis en évidence une relation dose-effet (Tableau 14). En effet, à partir du registre EURAP, une relation dose-effet est observée :

- [Tomson et al., 2011](#) montrent que des doses de carbamazépine supérieures ou égales à 1000 mg/j (n = 207) entraînent une fréquence de malformations environ 3 fois plus importante que des doses inférieures à 400 mg/j (n = 148) (OR = 2,9 (1,04 - 8,00)) ;
- [Tomson et al., 2018](#) retrouvent une fréquence de malformations environ 1,5 fois supérieures pour des doses supérieures à 700 mg/j par rapport à des doses inférieures (OR = 1,56 (1,03 – 2,37)).

De la même manière, [Campbell et al., 2014](#) établissent une relation dose-effet statistiquement significative, avec une fréquence de malformations environ triplée (OR = 2,82 (1,20 – 6,64)) pour des doses supérieures à 1000 mg/j (n = 170) *versus* inférieures ou égales à 500 mg/j (n = 721). Enfin, à partir du registre australien portant sur un effectif plus faible (394 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie), [Vajda et al., 2016](#) ne rapportent pas de relation dose-effet statistiquement significative pour la carbamazépine, avec une dose moyenne de carbamazépine de 730 ± 357,3 mg/j chez les enfants présentant une malformation *versus* 638,4 ± 492,3 mg/j chez les enfants n'en présentant pas (p = 0,201).

Tableau 14 : Taux de malformations en fonction de la posologie de carbamazépine, observés dans les registres EURAP et UKEPR

Etude	Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures % (IC 95 %)	Estimation de risque ajustée par rapport à la plus faible dose du groupe
Tomson et al., 2011 (EURAP)	< 400 mg	148	3,4 % (1,11 – 7,71)	Référence
	≥ 400 - < 1000 mg	1047	5,3 % (4,07 – 6,89)	1,6 (0,63 – 4,07)
	≥ 1000 mg	207	8,7 % (5,24 – 13,39)	2,9 (1,04 – 8,00)
Tomson et al., 2018 (EURAP)	≤ 700 mg	1276	4,5 % (3,5 – 5,8)	Référence
	> 700 mg	681	7,2 % (5,4 – 9,4)	1,56 (1,03 – 2,37)
Campbell et al., 2014 (UKEPR)	0 - ≤ 500 mg	721	1,9 % (1,2 – 3,2)	Référence
	> 500 - ≤ 1000 mg	739	2,7 % (1,8 – 4,1)	1,41 (0,70 – 2,80)
	> 1000 mg	170	5,5 % (2,7 – 9,5)	2,82 (1,20 – 6,64)

1.4 Risque neuro-développemental

1.4.1 QD/QI

En premier lieu, sont rapportés les résultats des études ayant évalué les Quotients de développement (QD) des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* à la carbamazépine (Scolnik *et al.*, 94 (et l'étude de Rovet *et al.*, 1995 pourraient se recouvrir en partie) ; Ornoy *et al.*, 96 ; Wide *et al.*, 00 ; Thomas *et al.*, 2008 ; Meador *et al.*, 2009 ; Bromley *et al.*, 2010) et des QI d'enfants d'âge scolaire exposés *in utero* à la carbamazépine (Gaily *et al.*, 1988 ; 1990 et 2004 ; Wide *et al.*, 2002 ; Adab *et al.*, 2004 ; Eriksson *et al.*, 2005 ; Thomas *et al.*, 2007 ; Titze *et al.*, 2008 ; Meador *et al.*, 2012 ; Meador *et al.*, 2013 ; Nadebaum *et al.*, 2011a,b ; Gopinath *et al.*, 2015 ; Baker *et al.*, 2015) ainsi que les données issues des méta-analyses disponibles (Banach *et al.*, 2010 et Bromley *et al.*, 2014). Il convient de noter que les données ont été collectées prospectivement dans chacune de ces études, à l'exception de l'étude publiée par Adab *et al.*, 2004. Les données disponibles sont résumées dans le Tableau ci-après.

Une étude prospective conduite dans un hôpital de Stockholm a comparé le développement psychomoteur d'enfants nés entre 1985 et 1995 de mères épileptiques, à un groupe contrôle constitué d'enfants nés dans le même hôpital (à 2 jours d'écart du groupe traité), appariés sur l'âge gestationnel, le mode de délivrance et le sexe. Le développement psychomoteur a été évalué par un spécialiste chez 81 enfants premier nés, grâce au test de Griffiths, en aveugle quant à l'exposition aux antiépileptiques. Chez les enfants âgés de 9 mois, les auteurs ne rapportent pas de différence significative entre les 35 enfants exposés à la carbamazépine (score global de 350 (324 – 435)) et les non exposés (score global de 335 (307- 396)) ni entre les sous-groupes de traitement (carbamazépine, phénytoïne, ou autres antiépileptiques en monothérapie). Les auteurs attribuent cette conclusion au "petit âge" des enfants (Wide *et al.*, 2000). Le suivi longitudinal du développement psychomoteur de ces enfants à l'âge de 4,5 - 5 ans (âge moyen de 59 mois) a été conduit chez 67 enfants de mères épileptiques traitées et 66 enfants de mères non épileptiques (groupe contrôle) (Wide *et al.*, 2002). Les auteurs notent une différence significative de niveau d'éducation maternel entre les exposés et les non exposés. Aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre les 35 enfants exposés à la carbamazépine seule par comparaison au groupe contrôle, que ce soit pour le score global ou pour les 6 subtests (fonctions locomotrices, comportement personnel et social, langage, coordination visuopraxique, performance, raisonnement pratique). La dose moyenne de carbamazépine est égale à 612 mg/j (200 – 1600 mg/j).

Dans l'étude prospective multicentrique longitudinale conduite par le « *Liverpool and Manchester neurodevelopment group* » un suivi longitudinal des enfants nés de mères épileptiques recrutées dans 11 hôpitaux dans la région de Liverpool et Manchester a été réalisé jusqu'à l'âge de 6 ans (Bromley *et al.*, 2010 ; Baker *et al.*, 2015). Les examens ont été réalisés en aveugle (quant à l'exposition de l'enfant), selon des échelles validées (*Griffiths mental development scales* ou *Differential ability scales* suivant l'âge des enfants). 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. Lors de la 1^{ère} évaluation, l'âge moyen des enfants est de 10 mois. Les auteurs ne rapportent pas de différence de QD chez enfants de moins de 2 ans, exposés *in utero* à la carbamazépine (n = 48) par rapport aux enfants nés de femmes non épileptiques non traitées (n = 230 ; p = 0,342) ou par rapport aux enfants nés de femmes épileptiques non traitées (n = 27 ; p = 0,100). Par comparaison des monothérapies entre elles, l'exposition *in utero* à la carbamazépine est associée à des scores supérieurs par rapport au valproate tandis qu'aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre la lamotrigine et la carbamazépine. Après contrôle sur les caractéristiques maternels (QI, âge, type d'épilepsie, statut socio-économique) et de l'enfant (âge et âge gestationnel à la naissance), l'exposition à la carbamazépine n'est pas significativement associée à un score de développement inférieur. Lors du suivi des enfants à l'âge de 6 ans, il n'est mis pas en évidence d'impact de l'exposition *in utero* à la carbamazépine (n = 50) sur les scores de QI global, non verbal et spatial, par comparaison au groupe contrôle (non épileptique non traité). *A contrario*, une diminution statistiquement significative de 4,2 point de QI verbal est rapportée chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par comparaison au groupe contrôle.

Dans l'étude conduite à partir du Registre Epilepsie et Grossesse Kerala (Inde), le développement des enfants nés de mères épileptiques sur la période 1988 – 2004 a été évalué par un spécialiste, en aveugle grâce à des tests adaptés mais non standardisés au-delà de l'étude (*Developmental Assessment Scale for Indian Infants* ou *Malin's Intelligence Scale for Indian Children* (adaptation indienne du Wechsler Intelligence Scale for Children) ou *Wechsler Intelligence Scale for Children* (traduit de l'anglais) suivant l'âge des enfants) (Thomas *et al.*, 2007 ; Thomas *et al.*, 2008 ; Gopinath *et*

al., 2015). L'étude inclut des enfants nés de mères épileptiques non traitées, traitées par phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, valproate ou d'autres monothérapies antiépileptiques. Vers l'âge d'un an (âge moyen de 15,3 mois $\pm$ 4,4 mois), les auteurs rapportent que parmi les enfants exposés *in utero* à une monothérapie, ceux exposés à la carbamazépine ($n = 101$) ont les scores les plus élevés de QDmental (93,1 (87,7-98,5)) et dans les plus élevés pour le QDmoteur (95 (89,7-100,3)). De surcroît, les enfants exposés à la carbamazépine ont un QDmoteur statistiquement plus élevé que les enfants exposés *in utero* au valproate ($p < 0,031$) (95 (89,7-100,3) *versus* 86,1 (79,3-92,9)). Les posologies moyenne et médiane des femmes traitées par carbamazépine seule ($n = 101$) sont respectivement de 624 ± 327 mg/j et 600 mg/j. Lors de l'examen à l'âge de 6 ans (moyenne $6,4 \pm 0,47$ ans), les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative entre les scores de QI global et aux tests de langage entre les enfants exposés à la carbamazépine ($n = 14$) par rapport aux expositions aux autres monothérapies (phénobarbital, phénytoïne, valproate ou autres monothérapies antiépileptiques). Lors du suivi longitudinal effectué chez des enfants âgés de 10-12 ans (âge moyen $11,4 \pm 0,6$ ans), les auteurs ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative de QI global chez les enfants exposés prénatalement à la carbamazépine ($n = 40$) par rapport au groupe contrôle composé d'enfants exposés aux antiépileptiques autres que celui considéré (82,2 (13,9) *versus* 80,2 (13,4)). La posologie moyenne des femmes traitées par carbamazépine seule ($n = 40$) sont respectivement de 639 ± 280 mg/j.

Dans l'étude prospective multicentrique canadienne (Ontario) ayant recruté des femmes enceintes entre 1987 et 1992, le développement psychomoteur de 36 enfants de plus de 18 mois exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie a été comparé à celui de 36 enfants nés de mères non épileptiques (Scolnik et al., 1994). Les témoins ont été appariés sur l'âge maternel (± 4 ans), la gravidité (± 1), la parité (± 1) et le statut socio-économique (± 2 points sur l'échelle d'Hollingshead et Redlich) et les QI maternels sont comparables entre le groupe exposé et le groupe contrôle. Après évaluation du QD en aveugle (quant au statut de la maladie et du traitement), selon des échelles validées (Bayley Scales of Infant Development ($n = 28$) ou Mc Carty scales ($n = 8$) selon l'âge des enfants), les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative du développement psychomoteur global entre les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ($111,5 \pm 19,7$) et leurs témoins ($114,9 \pm 13,3$). Un résultat similaire est obtenu en excluant les enfants nés de mères non épileptiques traitées par carbamazépine. Une diminution non statistiquement significative des compétences linguistiques évaluées via l'échelle de Reynell est observée chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (compréhension verbale : $0,72 \pm 1,4$ *versus* $1,05 \pm 0,81$ et langage expressif : $0,05 \pm 0,9$ *versus* $0,26 \pm 0,9$). A noter que l'étude conduite par la même équipe, sur une période élargie (1984 – 1992) mais uniquement sur le centre Motherisk rapporte des scores de QI inférieurs au test de Mc Carty chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine par rapport aux enfants du groupe contrôle, cela sur un très faible effectif ($n = 5$) ; ainsi que des retards des troubles du langage ($n = 28$) (Rovet et al., 1995). Les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative en termes de retard (QI ≤ 84).

Le QD/QI des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine seule a été évalué et suivi longitudinalement aux âges de 2 ans ($n = 48$) ; 3 ans ($n = 73$) ; 4,5 ans ($n = 54$) et 6 ans ($n = 61$) (Meador et al., 2009 ; Meador et al., 2012 ; Meador et al., 2013). Dans cette étude prospective multicentrique NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs), les femmes enceintes traitées par antiépileptiques ont été recrutées entre octobre 1999 et février 2004, au sein de 25 centres d'épilepsie au Royaume Uni et aux Etats Unis. Le QD/QI a été évalué en aveugle (quant à l'exposition de l'enfant), selon des échelles validées (Bayley Scales of Infant Development ou Differential ability scales selon l'âge des enfants), 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. En outre, les résultats ont été standardisés sur l'âge des enfants. A l'âge de 2 ans, les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ont un QD global inférieur de 2 points à celui des enfants exposés à la lamotrigine ou à la phénytoïne et supérieur de 5 points à celui des enfants exposés *in utero* au valproate (aucune analyse statistique réalisée). A l'âge de 3 ans, le QD global des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine est statistiquement supérieur à celui des enfants exposés *in utero* au valproate (d'environ 6 points de QI global) et non statistiquement différent de celui des enfants exposés *in utero* aux autres antiépileptiques étudiés (lamotrigine et phénytoïne). De plus, à l'âge de 3 ans, le QI verbal des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine semble inférieur à leur QI non verbal (93 (87 - 97) *versus* 100 (95 – 104)) et est de 7 points inférieurs à la moyenne du test, mais de 9 points supérieurs à celui des enfants exposés *in utero* au valproate (aucune analyse statistique réalisée). Lors du suivi à 4,5 ans et 6 ans, l'exposition prénatale à la carbamazépine ($n = 54$ et $n = 61$ 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 phénytoïne. A contrario, les enfants exposition *in utero* à la carbamazépine ont un QI global statistiquement supérieur à ceux des enfants exposés *in utero* au valproate. Il convient de noter qu'à l'âge de 6 ans, le retard de QI verbal observés à 3 ans chez les

enfants exposés *in utero* à la carbamazépine n'est plus inférieur au QI non verbal (104 (102 - 107) *versus* 104 (102 - 107)) et est statistiquement supérieur ($p = 0,0005$), de 7 points supérieurs à celui des enfants exposés *in utero* au valproate.

Dans l'étude prospective conduite à partir des femmes ayant contacté le Centre d'information Israélien sur les agents tératogènes, entre 1988 et 1994, 47 enfants exposés à la carbamazépine en monothérapie sont comparés à 47 enfants nés de mères non épileptiques, appariés sur le poids de naissance, l'âge gestationnel et le statut socio-économique parental (Ornoy *et al.*, 1996). L'évaluation du QD/QI a été réalisée en aveugle (quant au statut de la maladie et du traitement), selon des échelles validées (*Bayley Scales of Infant Development* ou *Mc Carty scales* selon l'âge des enfants) chez des enfants d'âge compris entre 6 mois et 6 ans (moyenne de 2,5 ans). La dose moyenne de carbamazépine est de 658 mg/j (doses comprises entre 200 et 1800 mg/j). Les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine présentent des scores cognitifs statistiquement inférieurs à ceux des enfants du groupe contrôle (100,3 *versus* 112,4). Cette différence est observée chez les enfants de moins de 2,5 ans (101,1 (14,8) *versus* 112,0 (10,0)) et chez ceux de plus de 3 ans (99,4 (21,1) *versus* 113,0 (15,0)). *A contrario*, les scores de développement moteur ne diffèrent pas statistiquement entre les 2 groupes (100,3 *versus* 100).

L'étude rétrospective conduite chez des femmes épileptiques ayant consulté dans des cliniques de la région de Manchester et Liverpool entre 1989 et 1999 a examiné les enfants ont été examinés à un âge compris entre 6 et 16 ans, en aveugle du traitement et selon un test de QI validé (*Wechsler Intelligence Test*) (Adab *et al.*, 2004). Il est à noter que les QI maternels ne diffèrent pas entre les types d'épilepsie et les groupes de traitement. Les auteurs ne mettent pas en évidence de diminution statistiquement significative du QI global, du QI verbal et du QI de performance chez les enfants exposés à la carbamazépine ($n = 52$) par rapport aux enfants non exposés ($n = 80$). De surcroît les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine seule ont un QI verbal statistiquement supérieur à celui des enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie ($p = 0,003$).

Les données issues du registre grossesse Australien pour les femmes épileptiques ne mettent pas en évidence de différence de QI entre les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie ($n = 34$; 100,7 (14,3)) et le QI moyen (Nadebaum *et al.*, 2011a,b). Dans ce registre prospectif, les enfants ont été examinés à un âge compris entre 6 et 8 ans (âge moyen de 7,4 ans), en aveugle du traitement et selon un test de QI validé (*Wechsler Intelligence Scale for Children*) et un test de langage (*Clinical Evaluation of Language Fundamentals* (CELF)). Aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre le niveau socioéconomique et le QI des mères traitées par carbamazépine et des autres groupes de monothérapie. Les scores des tests de QI des enfants exposés à la carbamazépine ne sont pas statistiquement différents des scores attendus (moyenne de 100), et les résultats du test du langage ne sont pas statistiquement différents à ceux des enfants exposés au valproate ($p = 0,122$).

L'étude prospective incluant toutes les naissances vivantes de mères épileptiques, ayant eu lieu à l'hôpital universitaire d'Helsinki entre 1975 et 1979 a comparé les troubles neuro-développementaux, à 5,5 ans $\pm$ 3 mois, de 117 enfants nés de mères épileptiques (dont 105 traitées et 12 non traitées) et de 105 témoins de mères non épileptiques (Gaily *et al.*, 1988 et 1990). L'évaluation a été réalisée en aveugle (concernant l'épilepsie et les traitements) et selon des tests validés (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised* pour le QI verbal et *Leiter international performance scale* pour le QI non verbal). Les auteurs ne retrouvent pas de différence statistiquement significative de QI entre les sous-groupes d'exposition aux antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, valproate et diazépam), mais les sous-groupes d'exposition incluent des expositions en mono- et polythérapies. L'étude a été réitérée pour les naissances ayant eu lieu entre 1989 et 1994 (Gaily *et al.*, 2004). L'évaluation a été réalisée en aveugle (concernant l'épilepsie et les traitements) et selon des tests validés (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised* ou *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised* selon l'âge des enfants). Le groupe contrôle ($n = 278$) est constitué de l'enfant suivant né dans le même hôpital de mère non épileptique, apparié sur le niveau d'études, l'âge (± 2 ans) et la parité. Le niveau d'étude statistiquement des mères traitées par carbamazépine ne diffère pas statistiquement de celui des mères du groupe contrôle. Au moment de l'examen, l'âge moyen des enfants exposés et les contrôles est respectivement de 7,0 ans (entre 2,1 et 11,1 ans) et 7,4 ans (5,1 – 10,0 ans). Les enfants nés de mères traitées par carbamazépine en monothérapie ($n = 86$) ont des scores de QI (global, verbal et non verbal) non statistiquement différents de ceux des enfants nés de mères non épileptiques ($n = 141$; groupe contrôle) et de ceux nés de mères épileptiques non traitées ($n = 45$).

L'étude prospective basée sur un registre grossesse couvrant l'intégralité du secteur de l'hôpital universitaire de Kuopio (Finlande) ne met pas en évidence de différence statistiquement significative de QI (global, verbal et de performance) entre les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (n = 13) et les enfants du groupe contrôle (n = 13) issus du même registre appariés sur l'âge et le sexe (Eriksson et al., 2005). Cette étude conduite sur la période 1989 – 2000 a évalué les QI d'enfants d'au moins 6 ans (âge moyen d'environ 10 ans) selon un test validé (*Wechsler Intelligence Scale for Children*).

L'étude prospective allemande, ayant recruté des femmes ayant accouché entre 1976 et 1984 dans 5 cliniques de Berlin, compare les QI global, verbal et non verbal de 6 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (en mono et polythérapie) à ceux de 49 enfants nés de mères non épileptiques (groupe contrôle) (Titze et al., 2008). Les enfants du groupe contrôle ont été appariés sur le statut socio-économique, le tabagisme au cours du 3^{ème} trimestre, l'âge maternel, la parité et le nombre d'antécédents d'avortements. L'âge moyen des enfants inclus à l'étude est de 14 ans et 2 mois (âge compris entre 10 et 20 ans). Après ajustement sur le statut socio-économique, les auteurs ne rapportent pas de différence entre les scores de QI des enfants nés de mères traitées par carbamazépine et ceux des enfants du groupe contrôle.

Les méta-analyses conduites Bromley et al., 2014 ont été effectuées en incluant les études prospectives contrôlées en cohortes, les études de cohortes exposées dans les registres de grossesses et les essais contrôlés randomisés, publiés avant mai 2014. La revue bibliographique a permis d'identifier 28 études : 22 études de cohortes prospectives, ainsi que six études de registres, avec une qualité variable. A noter que 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.

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).

En comparant entre les antiépileptiques, il ressort que 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).

Les auteurs n'ont identifié aucune preuve convaincante d'une relation dose-effet pour la carbamazépine.

Tableau 15 : Résumé des études portant sur les quotients de développement et intellectuels des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
ETUDES PROSPECTIVES												
Wide <i>et al.</i> , 2000	Suède (1985 - 1995) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD	9 mois	Test de Griffiths	35	Score = 350 (324 – 435)	Non épileptique non traitée	35	Score = 335 (307- 396)	Pas de différence SS	Groupe contrôle apparié sur le lieu et la date de naissance, l'âge gestationnel, le mode de délivrance et le sexe.	Pas de prise en compte des paramètres maternels. Dose moyenne : 559 mg/j (200 – 1600 mg/j)
							Phénytoïne	21	Score = 346 (307 – 385)			
Bromley <i>et al.</i> , 2010 Liverpool and Manchester Neurodevelopment group	Royaume Uni (2000 - 2006) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD	Moyen : 10 mois (4 mois - 2 ans)	Griffiths mental development scales	48	QD = 98 (94,0 – 102,5)	Non épileptique non traitée	230	QD = 100 (98,9 – 102,1)	Pas de différence SS (p = 0,342)	QI maternel, statut socio-économique et âge gestationnel	Scores Carbamazépine SS > Valproate
							Epileptique non traitée	27	QD = 104 (100,5 – 107,6)	Pas de différence SS (p = 0,100)		
							Valproate	42	QD = 92 (87,2–96,4)	Différence SS (p = 0,028)		
							Lamotrigine	34	QD = 99 (94,2–103,2)	Pas de différence SS (p = 0,763)		
Thomas <i>et al.</i> , 2008	Inde (1988 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD (cognitif, moteur)	1 an (moy : 15,3 ± 4,4 mois)	Developmental Assessment Scale for Indian Infants (adaptation indienne du test Bayley Scale of Infant Development)	101	QDmental = 93,1 (87,7 – 98,5) QDmotor = 95 (89,7 – 100,3)	Epileptique non traitée	32	QDmental = 92,3 (81,4 – 103,2) QDmotor = 94,7 (84,9 – 104,5)	Pas de différence SS		Pas de prise en compte des paramètres maternels. Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ? Dose moyenne : 624 ± 327 mg/j
							Valproate	71	QDmental = 86,9 (79,1 – 94,7) QDmotor = 86,1 (79,3 – 92,9)	Différence NS (p = 0,08) Différence SS (p = 0,031)		

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
Scolnick <i>et al.</i> , 1994	Canada (1987 - 1992) (Prospectif)	QI	> 18 mois	- Bayley scales of infant development (18 à 30 mois) (n = 28) - Mc Carty scales pour les enfants plus âgés (n = 8)	36	QI = 111,5 ± 19,7 Reynell verbal comprehension = 0,72 ± 1,4 Reynell expressive language = 0,05 ± 0,9	Non épileptique non traitée	36	QI = 114,9 ± 13,3 Reynell verbal comprehension = 1,05 ± 0,8 Reynell expressive language = 0,26 ± 0,9	Pas de différence SS du QI global. Diminution NS des compétences linguistiques	Contrôles appariés sur l'âge maternel (± 4 ans), la gravidité (± 1), la parité (± 1) et le statut socio-économique (± 2 points sur l'échelle d'Hollingshead et Redlich). QI maternels comparables entre les groupes exposés et leurs groupes contrôles.	A noter que l'étude conduite par la même équipe, sur une période élargie (1984 – 1992) mais uniquement sur le centre Motherisk rapporte des scores de QI inférieurs au test de Mc Carty chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine par rapport aux enfants du groupe contrôle, cela sur un très faible effectif (n = 5) ; ainsi que des retards des troubles du langage (n= 28) (Rovet et al., 1995).
Meador <i>et al.</i> , 2009 Meador <i>et al.</i> , 2011 NEAD	Royaume-Uni et USA (1999 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD/QI	2-3 ans	- Differential ability scales (> 2 ans) ; - Bayley Scales of Infant Development (à 2 ans)	73	QI = 98 (95 - 102) QIv = 93 (87 - 97) QInv = 100 (95 – 104)	Valproate Lamotrigine Phénytoïne	53	QI = 92 (88 - 97) QIv = 84 (79 - 89) QInv = 99 (93 – 104) QI = 101 (98 - 104) QI = 99 (94 - 104)	Différence SS QIglobal : (p = 0,04) Pas de différence SS de QI global	Age maternel, QI maternel, dose standardisée, âge gestationnel à la naissance et supplémentation préconceptionnelle en acide folique.	A l'âge de 2 ans : le QI verbal des enfants exposés <i>in utero</i> à la carbamazépine semble à celui des enfants exposés à la lamotrigine ou à la phénytoïne, mais supérieur à celui des enfants exposés au valproate
Ornoy <i>et al.</i> , 1996 Centre d'information Israélien sur les agents tératogènes	Israël (1988 - 1994) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD/QI (cognitif, moteur)	Age moyen : 2,5 ans (entre 6 mois et 6 ans)	- Bayley scales of infant development (1 à 2,5 ans) ; - McCarty scales (> 3 ans).	47	Score mental = 100,3 (15,0) Score motor = 100,3 (21,0)	Non épileptique non traitée	47	Score mental = 112,4 (4,0) Score motor = 100 (11,7)	- Scores cognitifs SS inférieur - Pas de différence SS pour les scores moteurs	Groupe contrôle apparié sur le poids de naissance, l'âge gestationnel et le statut socio-économique parental	Dose moyenne : 658 mg/j (entre 200 et 1800 mg/j) Score cognitif inférieur dans les 2 tests correspondant à 2 tranches d'âge (Bayley scales of infant development pour les enfants âgés de 1 à 2,5 ans et Mc Carty scales pour les enfants de plus de 3 ans).

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
Wide <i>et al.</i> , 2002 (suivi Wide <i>et al.</i> , 2000)	Suède (1985 - 1995) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI	Age moyen : 4,9 ans (4,5 - 5 ans)	Test de Griffiths	35	618	Non épileptique non traitée	66	641	Pas de différence SS (score global et les 6 subtests)	Scores ajustés sur l'âge. Modèle de regression multiple avec la présence d'autres enfants (oui/non) et le niveau d'éducation maternel utilisés comme variables indépendantes.	Différence SS de niveau d'éducation maternel est observée entre les exposés et les non exposés. Dose moyenne : 612 mg/j (200 – 1600 mg/j)
Baker <i>et al.</i> , 2015 Liverpool and Manchester Neurodevelopment group	Royaume Uni (2000 - 2006) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI verbal, QI non verbal, QI spatial, QI global	6 ans	Differential ability scales	50	QI = 105 (15) QIv = 98 (15) QInv = 108 (14) QIspatial = 106 (16)	Non épileptique non traitée	213	QI = 107 (12) QIv = 103 (12) QInv = 106 (13) QIspatial = 108 (13)	Diminution SS du QI verbal (pas de différence pour les 3 autres)	QI maternel, statut socio-économique et âge gestationnel	
Meador <i>et al.</i> , 2013	Royaume-Uni et USA (1999 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI	6 ans	Differential ability scales	61	QI = 106 (103 - 109) QIv = 104 (102 - 107) QInv = 104 (102 - 107)	Valproate Lamotrigine Phénytoïne	49	QI = 98 (95 - 102) QIv = 97 (94 - 100) QInv = 101 (104 - 106) QI = 108 (105 - 111) QI = 109 (105 - 113)	Différence SS de QI global (p = 0,0010) QInv: différence NS Pas de différence SS de QI global	Age maternel, le QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation préconceptionnelle en acide folique.	- QI verbal : Retard des enfants exposés <i>in utero</i> à la carbamazépine apparaît moindre qu'à l'âge de 3 ans
Thomas <i>et al.</i> , 2007	Inde (1988 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI verbal, QI performance, QI global	6 ans (moy : 6,4 ± 0,47 ans)	- Malin's Intelligence Scale for Indian Children (adaptation indienne du	14	QI = 91,9 (21,7)	Non épileptique non traitée	201	QI = 93,0 (14,4)	Pas d'analyse statistique (mais pas de différence SS d'après Bromley <i>et al.</i> , 2014)	Appariés sur l'âge et niveau d'études maternels comparable	Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ?

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
				Wechsler Intelligence Scale for Children)			Epileptique non traitée	4	QI = 86,8 (22,4)	Pas d'analyse statistique (mais pas de différence SS d'après Bromley <i>et al.</i> , 2014)		Pas de prise en compte des paramètres maternels. Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ? (- Test du langage (Malayalam test développé par les auteurs))
							Exposée aux autres monothérapies	38	/	Pas de différence SS (p = 0,86)		
Gaily <i>et al.</i> , 2004	Finlande (1989 - 1994) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI verbal, QI performance, QI global	Moy 7 ans (entre 2,1 et 11,1 ans)	- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – R (< 6 ans) - Wechsler Intelligence Scale for Children–R (≥ 6 ans)	86	QI = 99,7 ± 1,8 QIv = 96,2 ± 1,9 QInv = 103,1 ± 1,5	Non épileptique non traitée	141	QI = 97,6 ± 1,4 QIv = 94,9 ± 1,2 QInv = 102,4 ± 1,2	Pas de différence SS	Groupe contrôle apparié sur le niveau d'études, l'âge (± 2 ans) et la parité (n = 278). Pas de différence de niveau d'étude entre les mères traitées par carbamazépine et celles du groupe contrôle.	Dose : 600 mg/j (100–900 mg/j)
							Epileptique non traitée	45	QI = 95,6 ± 2,8 QIv = 94,3 ± 2,6 QInv = 98,6 ± 2,9	Pas de différence SS		
Nadebaum <i>et al.</i> , 2011a,b	Australie (2007 - 2009) (Prospectif) Evaluation en aveugle	Langage	6-8 ans (âge moyen)	Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF)	34		/			Pas de différence SS (p = 0,73)	Pas de différence SS du niveau socio-économique et des QI des mères traitées par carbamazépine et celles des autres groupes de	Comparaison au score attendu en population générale
							Valproate			Pas de différence SS (p = 0,122)		

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
Registre Australien		QI	: 7,4 ans) 6-8 ans	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)	34	QI = 100,7 (14,3) Qlv = 98,9 (11,8) QInv = 102,9 (14,8)	/		100	Pas de différence SS	traitement monothérapie en	Comparaison au score attendu en population générale
Eriksson <i>et al.</i> , 2005	Finlande (1989 – 2000) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI verbal, QI performance, QI global	> 6 ans (âge moyen = 9,7 ans)	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III)	13	QI = 98,9 (91,2 – 106,5) Qlv = 96,5 (86,9 – 106,0) Qlp = 102,5 (93,7 – 111,4)	Epileptique non traitée	13	QI = 99,6 (95 – 104,3) Qlv = 98,2 (91,2 – 105,2) Qlp = 102,1 (94,1 – 110,0)	Pas de différence SS	Groupe contrôle apparié sur l'âge et le sexe.	Pas de prise en compte des paramètres maternels.
Gopinath <i>et al.</i> , 2015	Inde (1998 - 2001) (Prospectif)	QI global	10-12 ans (moy : 11,4 ± 0,6 ans)	Traduction du Wechsler Intelligence Scale for Children	40	QI = 82,2 (13,9)	Exposée aux autres monothérapies	71	QI = 80,2 (13,4)	Pas de différence SS		Pas de prise en compte des paramètres maternels. Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ? Dose moyenne : 639 ± 280 mg/j
Titze <i>et al.</i> , 2008 (Suivi étude de Koch <i>et al.</i> , 1999)	Allemagne (Prospectif)	QI verbal, QI performance, QI global	Age moyen : 14 ans (entre 10 et 20 ans)		6**	QI = ??? Qlv = 97,6 (11,2) QInv = 103,6 (7,6)	Non épileptique non traitée	49	QI = 105,4 (11) Qlv = 103,1 (12,1) QInv = 106,7 (1,7)	Pas de différence SS du QI verbal, non verbal et global	Groupe contrôle apparié sur le statut socio-économique, le tabagisme au cours du 3ième trimestre, l'âge maternel, la parité et le nombre d'antécédents d'avortements.	Mono- et polythérapie.

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
ETUDE RETROSPECTIVE												
Adab <i>et al.</i> 2004 Liverpool and Manchester Neurodevelopment group (UK)	Royaume Uni (2000 - 2001) (Rétrospectif) Evaluation en aveugle	QI verbal, QI performance, QI global	6 - 16 ans	Wechsler Intelligence Test (WISC-III)	52	QI = 91,1 (86,4 – 95,8) QIv = 94,1 (89,6 – 98,5) QIp = 89,4 (84,8 – 94,0)	Non traitée	80	QI = 89,5 (85,5 – 93,4) QIv = 90,9 (87,2 – 94,6) QIp = 90,2 (86,1 – 93,0)	Pas de différence SS pour le QIp et CBZ n'influe pas SS sur le QIv dans analyse multivariée (p=0,7)	QI maternels non différents suivant les types d'épilepsie et les traitements utilisés.	Groupe contrôle constitué d'enfants nés de mères épileptiques non traitées par antiépileptiques, mais : - grossesse a précédé le diagnostic de l'épilepsie (52 %) - antécédents d'épilepsie ne nécessitant plus de traitement (34 %).
							Valproate	41	QI = 87,2 (81,9 -92,5) QIv = 83,6 (78,2 - 89,0) QIp = 94,0 (88,9 - 99,0)	Score de QIv SS supérieur à ceux valproate (p = 0,003). QIp : pas de différence SS		
META-ANALYSES												
Banach <i>et al.</i> , 2010	Méta-analyse (jusqu'à avril 2009)	QI verbal, QI performance, QI global	> 5 ans	Test de Wechsler	151		Epileptique non traitée			Pas de différence SS du QI verbal, du QI de performance et du QI global	3 études incluses : Vinten <i>et al.</i> , 2005 ; Eriksson <i>et al.</i> , 2005 ; Gaily <i>et al.</i> , 2004	
							Non exposée (épileptiques et non épileptiques)	494		Diminution SS du QI de performance		
				QI global	> 6 mois	Bayley / McCarty	83	98	Non épileptique non traitée	83	102	Pas de différence SS du QI global

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
Bromley <i>et al.</i> , 2014	Méta-analyse (jusqu'à mai 2014) Etudes prospectives	QD		Test de Griffiths	48		Non épileptique non traitée	230		Aucune différence SS	Etude incluse : Bromley <i>et al.</i> , 2010	Différence : -2,0 [-6,44 ; 2,44]
		QD		Test de Griffiths	48		Epileptique non traitée	27		Diminution SS	Etude incluse : Bromley <i>et al.</i> , 2010	Différence : -6,0 [-11,35 ; -0,65]
		QD		Test de Bayley	50		Non épileptique non traitée	79		Diminution SS	Etudes incluses : Ornoy <i>et al.</i> , 1996 ; Rovet <i>et al.</i> , 1995 ; German study, 1987.	Différence : -5,58 [-10,83 ; -0,34]
		QD		Test de Bayley	163		Epileptique non traitée	58		Diminution SS	Etudes incluses : Jackson <i>et al.</i> , 2013 (non publiée) ; Thomas <i>et al.</i> , 2008	Différence : -7,22 [-12,76 ; -1,67]
		QD		Test de Bayley	43		LTG	57		Aucune différence SS	Etude incluse : Meador <i>et al.</i> , 2009	Différence : - 3,00 [-9,29 ; 2,29]
		QD		Test de Bayley	172		PHE	87		Aucune différence SS	Etudes incluses : German study ; Rovet 1995 ; Thomas <i>et al.</i> , 2008 ; Meador <i>et al.</i> , 2009	Différence : 3,02 [-2,41 ; 8,46]
		QD		Test de Bayley	210		VPA	160		Aucune différence SS	Etudes incluses : German study ; Jackson <i>et al.</i> , 2013 (non publiée) ; Thomas <i>et al.</i> , 2008 ; Meador <i>et al.</i> , 2009	Différence : 4,16 [-0,21 ; 8,54]
		QD		Test de Bayley	101		PB	41		Aucune différence SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2008	Différence : 2,80 [-5,61 ; 11,21]
		QI			150		Non épileptique non traitée	552		Aucune différence SS	Etudes incluses : Bromley <i>et al.</i> , 2010 ; Gaily <i>et al.</i> , 2004 ; Thomas <i>et al.</i> , 2007	Différence : -0,03 [-3,08 ; 3,01]
		QI			163		Epileptique non traitée	87		Aucune différence SS	Etudes incluses : Bromley <i>et al.</i> , 2010 ; Thomas <i>et al.</i> , 2007 ; Eriksson <i>et al.</i> , 2005 ; Gaily <i>et al.</i> , 2004	Différence : 1,84 [-2,13 ; 5,80]
		QI			78		LTG	84		Aucune différence SS	Etude incluse : Bromley <i>et al.</i> , 2010 ; Meador <i>et al.</i> , 2013	Différence : - 1,62 [-5,44 ; 2,21]

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
		QI			75		PHE	45		Aucune différence SS	Etudes incluses : Thomas <i>et al.</i> , 2007 ; Meador <i>et al.</i> , 2013	Différence : - 3,30 [-7,91 ; 1,30]
		QI			191		VPA	112		Différence SS	Etudes incluses : Bromley <i>et al.</i> , 2010 ; Thomas <i>et al.</i> , 2007 ; Eriksson <i>et al.</i> , 2005 ; Gaily <i>et al.</i> , 2004 ; Meador <i>et al.</i> , 2013	Différence : 8,69 [5,51 ; 11,87]
		QI			14		PB	14		Aucune différence SS	Etude incluse : Thomas <i>al.</i> , 2007 ;	Différence : -1,81 [-4,94 ; 1,33]
		Qlv			136		Non épileptique non traitée	351		Aucune différence SS	Etudes incluses : Bromley <i>et al.</i> , 2010 ; Gaily <i>et al.</i> , 2004	Différence : 5,70 [-7,04 ; 18,44]
		Qlv			149		Epileptique non traitée	83		Aucune différence SS	Etudes incluses : Bromley <i>et al.</i> , 2010 ; Eriksson <i>et al.</i> , 2005 ; Gaily <i>et al.</i> , 2004	Différence : 0,13 [-3,98 ; 4,23]
		Qlv			149		VPA	77		Différence SS	Etudes incluses : Bromley <i>et al.</i> , 2010 ; Eriksson <i>et al.</i> , 2005 ; Gaily <i>et al.</i> , 2004	Différence : 8,44 [4,21 ; 12,66]
		Qlp			136		Non épileptique non traitée	351		Aucune différence SS	Etudes incluses : Bromley <i>et al.</i> , 2010 ; Gaily <i>et al.</i> , 2004	Différence : 1,27 [-1,55 ; 4,09]
		Qlp			149		Epileptique non traitée	83		Aucune différence SS	Etudes incluses : Bromley <i>et al.</i> , 2010 ; Eriksson <i>et al.</i> , 2005 ; Gaily <i>et al.</i> , 2004	Différence : 3,65 [-0,60 ; 7,90]
		Qlp			149		VPA	77		Différence SS	Etudes incluses : Bromley <i>et al.</i> , 2010 ; Eriksson <i>et al.</i> , 2005 ; Gaily <i>et al.</i> , 2004	Différence : 10,48 [6,02 ; 14,94]

NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs)

1.4.2 Retards de développement

Selon les études, les retards de développement ont été étudiés au travers de la catégorisation des scores de QD ou QI (Jones *et al.*, 1989 ; James *et al.*, 2000 ; Scolnik *et al.*, 1994 ; Vinten *et al.*, 2005 ; Thomas *et al.*, 2008 ; Meador *et al.*, 2009 ; Bromley *et al.*, 2010 ; Cummings *et al.*, 2011 ; Nadebaum *et al.*, 2011a,b ; Meador *et al.*, 2012 ; Meador *et al.*, 2013 ; Baker *et al.*, 2015), au travers des troubles des apprentissages (Van Der Pol *et al.*, 1991 ; Adab *et al.*, 2001 ; Adab *et al.*, 2004 ; Forsberg *et al.*, 2011 ; Baker *et al.*, 2015), ou de retard des acquisitions (Dean *et al.*, 2002 ; Mawer *et al.*, 2002). Les données disponibles sont résumées dans le Tableau 16.

▪ Catégorisation des scores de QD ou QI

Dans une étude sans comparateur incluant 25 enfants nés de mères traitées par carbamazépine, Jones *et al.*, 1989 identifient 5 enfants (20 %) présentant un retard psychomoteur (défini comme un score de QDcognitif ou QD moteur inférieur à 1 SD par rapport à la moyenne dans le test de Bayley ou un score inférieur ou égale à 80 au test de Stanford-Binet ou un score inférieur ou égale à 70 au test de Wechsler). Dans deux études chez des enfants d'âge pré-scolaire, ne prenant pas en compte les paramètres maternels, il n'est pas retrouvé de corrélation entre l'exposition prénatale à la carbamazépine ($n = 28$) et la fréquence de survenue de retards de développement (QD < 85) (James *et al.*, 2000), ni de différence de fréquence de QDcognitif < 84, ni de QDmoteur < 84 chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ($n = 101$) par rapport enfants exposés aux autres antiépileptiques considérés (valproate, phénobarbital et phénytoïne) (Thomas *et al.*, 2008). De la même manière, dans l'étude prospective multicentrique canadienne (Ontario) comparant 36 enfants de plus de 18 mois exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie à 36 enfants nés de mères non épileptiques, Scolnik *et al.*, 1994 ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative de la fréquence de retards (QD/QI ≤ 84). A noter que les témoins ont été appariés sur l'âge maternel (± 4 ans), la gravidité (± 1), la parité (± 1) et le statut socio-économique (± 2 points sur l'échelle d'Hollingshead et Redlich) et que les QI maternels sont comparables entre le groupe exposé et le groupe contrôle.

Dans l'étude du « *Liverpool and Manchester neurodevelopment group* », la proportion d'enfants d'âge préscolaire présentant un QD global ≤ 84 n'est pas statistiquement différente ($p = 0,074$) pour le groupe carbamazépine (8/48 ; 16 %) par rapport au groupe contrôle non épileptique non traité (18/230 ; 8 %). Néanmoins, les auteurs rapportent une augmentation de la fréquence d'enfants ayant des scores ≤ 84 chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport au groupe contrôle non épileptique non traité dans 2 domaines (motricité et intégration oculo-manuelle), mais ne le retrouvent pas dans les 3 autres domaines (sociabilité/ autonomie, performance et langage). Chez les enfants de 6 ans, il a été mis en évidence une fréquence accrue de QI < 85 chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ($n = 30$) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques non traitées ($n = 213$), avec un RRA = 3,5 (1,1 – 10,2) (Bromley *et al.*, 2010 et Baker *et al.*, 2015), après ajustement sur les paramètres influant sur le QI de l'enfant, à savoir le QI maternel, le statut socio-économique et l'âge gestationnel. A 6 ans, une augmentation, non statistiquement significative, d'un facteur 3 est observée en termes de soutien scolaire chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (5/50 ; 10 %) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (5/213 ; 2,3 %), avec un OR = 3,2 (0,9 – 11,5) et un RR = 3,0 (0,9 – 9,2) (Baker *et al.*, 2015).

Dans l'étude NEAD, 20 % des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ($n = 73$) présentent un QD/QI < 85 (à l'âge de 2-3 ans) ce qui est statistiquement différent des fréquences rapportées chez les enfants exposés *in utero* aux autres monothérapies considérées (fréquence inférieure à celle observée avec le valproate (37 %) ou à la phénytoïne (31 %), mais supérieure à celle observée avec la lamotrigine (12 %) (Meador *et al.*, 2009). Si cette étude tient compte des paramètres pertinents (âge maternel, le QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation préconceptionnelle en acide folique), ce résultat n'est pas retrouvé en considérant uniquement les enfants évalués à chaque âge, ce qui pourrait être lié à une perte de puissance statistique. Il n'est pas rapporté de différence statistique entre les antiépileptiques pour ce qui est de la survenue de QD/QI < 70. De la même manière, à l'âge de 6 ans, la fréquence de survenue d'enfants présentant un QI < 85 est statistiquement différente entre les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ($n = 61$) et les enfants exposés *in utero* aux autres monothérapies considérées (fréquence inférieure à celle observée avec le valproate (16 %) mais supérieure à celle observée avec la lamotrigine (5 %) ou la phénytoïne (3 %)). Aucune différence n'étant observée pour la survenue de QI < 70 (Meador *et al.*, 2013).

Un excès de risque est également rapporté dans l'étude de cohorte d'Irlande du Nord, par rapport à des enfants nés de mères non épileptiques. Cette étude prospective composée d'enfants de moins de 8 ans, recrutés chez les participants au registre UK Epilepsy and Pregnancy Register (1996 – 2004),

compare 49 enfants nés de mères exposées à la carbamazépine à 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 des enfants, selon des échelles validées (*Bayley Scale of Infant Development* et *Griffiths Scale of Infant Development* selon l'âge des enfants). Après ajustement sur l'âge et le sexe de l'enfant et le statut socio-économique, la fréquence de retards (scores d'intelligence inférieurs à la moyenne moins un écart type) est supérieure chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (10/49 ; 20 %) et les enfants nés de mères non épileptiques non traitées (2/44 ; 5 %), avec un ORa = 7,7 (1,4 - 43,1) (Cummings *et al.*, 2011).

Dans l'étude australienne, conduite chez des enfants de 6-8 ans, Nadebaum *et al.*, 2011a,b ne rapportent pas de différence en termes de troubles du langage (sévère, modéré ou léger) en comparant la fréquence de survenue de ces troubles chez 34 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine aux fréquences attendues en population générale. De la même manière, l'étude rétrospective publiée par Vinten *et al.*, 2005 ne met pas en évidence de différence entre la fréquence de Qlverbal < 69 chez les 52 enfants (âgés de 6 à 16 ans) exposés *in utero* à la carbamazépine (4/52 ; 7,7 %) par rapport au groupe contrôle non traité (6/80 ; 7,5 %), avec un OR = 1,03 (0,28 – 3,83). A *contrario*, la fréquence de Qlverbal < 69 chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine est statistiquement inférieure à celle observée chez les enfants nés de mères traitées par valproate (9/41 ; 22%).

▪ Troubles des apprentissages

Les études rétrospectives de très faible ampleur (n = 8-10) ou ne prenant pas en compte les paramètres maternels ne mettent pas en évidence de risque accru de difficultés scolaires ou de besoin de soutien scolaire. En effet, l'étude rétrospective de très faible ampleur (n = 8-10) conduite aux Pays-Bas, chez des enfants de 6 à 13 ans, ne rapporte pas d'excès de risque d'avoir de faibles scores en lecture, orthographe ou arithmétique chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (aucun enfant ayant des scores faibles dans ces disciplines n'ayant été identifié) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (Van Der Pol *et al.*, 1991). De la même manière, l'étude conduite au Royaume-Uni sur la période 1958-1982 ne rapporte pas de différence statistiquement significative de besoin en soutien scolaire chez les enfants du groupe carbamazépine par rapport à ceux du groupe contrôle (non exposés aux antiépileptiques), avec un OR = (0,26 (0,06 – 1,15)) (Adab *et al.*, 2001). Ce résultat issu de l'étude pilote est confirmé par l'étude suivante de la même équipe, sur la période 2000-2001, avec un OR = 0,63 (0,30 – 1,33), sans ajustement mais sans différence entre les QI maternels selon les groupes d'exposition (Adab *et al.*, 2004). Dans l'étude basée sur le croisement de registres populationnels suédois, sur la période 1973 – 1986, Forsberg *et al.*, 2011 ne rapportent pas de différence statistiquement significative entre les 243 enfants de 16 ans exposés *in utero* à la carbamazépine et les 1307083 enfants nés de mères non épileptiques en termes d'échec aux diplômes de sport, mathématiques, anglais et suédois. A *contrario*, après ajustement sur l'année de naissance de l'enfant, l'âge maternel, la parité et le niveau éducationnel maternel, les auteurs montrent que l'exposition prénatale à la carbamazépine 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 (n = 316).

A 6 ans, une augmentation, non statistiquement significative, d'un facteur 3 est observée en termes de soutien scolaire chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (5/50 ; 10 %) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (5/213 ; 2,3 %), avec un OR = 3,2 (0,9 – 11,5) et un RR = 3,0 (0,9 – 9,2) (Baker *et al.*, 2015). Dans l'étude basée sur le croisement de registres populationnels suédois, sur la période 1973 – 1986, Forsberg *et al.*, 2011 ne rapportent pas de différence statistiquement significative entre les 243 enfants de 16 ans exposés *in utero* à la carbamazépine et les 1307083 enfants nés de mères non épileptiques en termes d'échec aux diplômes de sport, mathématiques, anglais et suédois. A *contrario*, après ajustement sur l'année de naissance de l'enfant, l'âge maternel, la parité et le niveau éducationnel maternel, les auteurs montrent que l'exposition prénatale à la carbamazépine 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 (n = 316).

▪ Retards d'acquisition

A noter que dans la cohorte rétrospective écossaise d'enfants âgés de 2 jours à 39 ans (moyenne de 9 ans), Dean *et al.*, 2002 rapportent des retards d'acquisition (du langage et/ou de la motricité) chez 15 des 70 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (soit 22 % des enfants), ce qui représente un risque accru par rapport aux enfants nés de mères non traitées, pour lesquelles 4 enfants parmi les 38

présentent un retard d'acquisition (10,5 %). A noter que cette étude ne tient pas compte des paramètres maternels.

L'étude prospective sans témoin conduite sur la période 1990 –1999) dans une clinique de Manchester a examiné 18 enfants entre 4 mois et 10 ans, exposés à *in utero* à la carbamazépine en monothérapie ([Mawer et al., 2002](#)). Les retards psychomoteurs sont définis comme (1) atteinte normale mais retardée d'étapes du développement ; (2) besoin de soutien scolaire ; (3) peu ou pas de communication ou une dépendance pour la plupart des aspects de la vie courant. Pour les 18 enfants exposés à la carbamazépine seule, les posologies varient de 400 à 1200 mg/j (moyenne = 778 ± 205 mg/j), et les auteurs rapportent 40 % de dysmorphie, 30 % de retard psychomoteur et 30 % de malformations. A noter que cette étude ne tient pas compte des paramètres maternels.

Tableau 16 : Résumé des études portant sur les troubles des apprentissages et les retards en termes de quotients de développement et intellectuels des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire		
					Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Type	Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée					
ETUDES PROSPECTIVES														
Bromley <i>et al.</i> , 2010 Liverpool and Manchester Neurodevelopment group	Royaume Uni (2000 - 2006) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD ≤ 84	Moyen : 10 mois (4 mois - 2 ans)	Griffiths mental development scales	48	n = 8 (16%)	Non épileptique non traitée	230	n = 18 (8%)	Pas de différence SS (p = 0,074)	QI maternel, statut socio-économique et âge gestationnel	Subsets du QD ≤ 84 : augmentation SS de scores ≤ 84 dans 2 domaines (motricité et intégration oculo-manuelle). Pas de différence SS dans les 3 autres domaines (sociabilité/ autonomie, performance et langage).		
							Epileptique non traitée	27	n = 2 (7%)	/				
							Valproate	42	n = 12 (29%)	/				
							Lamotrigine	34	n = 5 (15%)	/				
Thomas <i>et al.</i> , 2008	Inde (1988 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD Cognitif < 84	1 an (moy : 15,3 ± 4,4 mois)	Developmental Assessment Scale for Indian Infants (adaptation indienne du test Bayley Scale of Infant Development)	101	n = 30 (29,7 %)	Valproate	71	n = 29 (40,8 %)	Pas de différence SS		Pas de prise en compte des paramètres maternels. Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ? Dose moyenne : 624 ± 327 mg/j		
							Phénobarbital	41	n = 11 (26,8 %)	Pas de différence SS				
							Phénytoïne	29	n = 11 (37,9 %)	Pas de différence SS				
		QD moteur < 84				n = 31 (31 %)	Valproate	71	n = 27 (38 %)	Pas de différence SS				
		Phénobarbital					41	n = 7 (17,1 %)	Pas de différence SS					
		Phénytoïne					29	n = 5 (17,9 %)	Pas de différence SS					

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Type	Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée			
Scolnik <i>et al.</i> , 1994	Canada (1987 - 1992) (Prospectif)	QD/QI ≤ 84	> 18 mois	- Bayley scales of infant development (18 à 30 mois) (n = 28) - Mc Carty scales (enfants plus âgés) (n = 8)	36	n = 3 (8 %)	Non épileptique non traitée	36	n = 1 (3 %)	Pas de différence SS (p > 0,2)	Contrôles appariés sur l'âge maternel (± 4 ans), la gravidité (± 1), la parité (± 1) et le statut socio-économique (± 2 points sur l'échelle d'Hollingshead et Redlich). QI maternels comparables entre les groupes exposés et leurs groupes contrôles.	
Jones <i>et al.</i> , 1989 Registre Californien sur les agents tératogènes	USA (Prospectif)	- QD cognitif ou moteur < 1 SD - QI (Stanford-Binet) ≤ 80 - QI (Wechsler) ≤ 70	> 6 mois	- Bayley scales of infant development (6 à 30 mois) - Stanford-Binet scale ou WSPPI (enfants plus âgés)	25	n = 5 (20 %)	/	/	/	/		WSPPI : Wechsler scale of preschool and primary intelligence
James <i>et al.</i> , 2000 [R])	Royaume Uni (Prospectif)	QD < 1 SD	2-3 ans	Bayley Scales of Infant Development	28	/	/	/	/	Pas de corrélation (p = 0,577)		Pas de prise en compte des paramètres maternels. (James <i>et al.</i> , 2002 [R] : pas d'information spécifique sur carbamazépine)
Meador <i>et al.</i> , 2009 Meador <i>et al.</i> , 2011 NEAD	Royaume-Uni et USA (1999 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD/QI < 85 QD/QI < 70	2-3 ans	- Differential ability scales (> 2 ans) ; - Bayley Scales of Infant	73 73	n = 15 (20 %) n = 3 (4 %)	Valproate Lamotrigine Phénytoïne Valproate	53 84 48 53	n = 20 (37 %) n = 10 (12 %) n = 15 (31 %) n = 7 (13 %)	Différence SS Différence SS Différence SS Pas de différence SS	Age maternel, QI maternel, dose standardisée, âge gestationnel à la naissance et supplémentation préconceptionnelle en acide folique.	Différence observée en considérant l'ensemble des enfants, <u>mais non retrouvée</u> en considérant uniquement les enfants ayant été évalués à chaque âge.

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Facteurs d'ajustement	Commentaire			
					Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Type	Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée			Estimation de risque		
				Development (à 2 ans)			Lamotrigine Phénytoïne	84 48	n = 3 (3 %) n = 2 (5 %)	Pas de différence SS Pas de différence SS	Idem en considérant uniquement les enfants ayant été évalués à chaque âge.			
Cummins <i>et al.</i> , 2011 Registre UKEPR	Irlande (1996 – 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD/QI < 1 SD	< 8 ans (moy : 3 ans)	- Bayley Scale of Infant Development (≤ 3,5 ans) ; - Griffiths Scale of Infant Development (> 3,5 ans)	49	n = 10 (20 %)	Non épileptique non traitée	44	n = 2 (5 %)	ORa = 7,7 (1,4 - 43,1)	Age et sexe de l'enfant, exposition antiépileptique et statut socio-économique (autres facteurs testés mais non retenus : poids de naissance, niveau éducationnel maternel, fréquence des crises pendant la grossesse (≥ 5 crises généralisées tonico-cloniques) et durée d'allaitement)	ORa (valproate/ref) = 26,1 (4,9 - 139)		
Baker <i>et al.</i> , 2015 Liverpool and Manchester Neurodevelopment group	Royaume Uni (2000 - 2006) (Prospectif)	QI ≤ 84	6 ans	Differential ability scales	50		Non épileptique non traitée	213		RRa = 3,5 (1,1– 10,2)	QI maternel, statut socio-économique et âge gestationnel			
	Evaluation en aveugle	Besoin en soutien scolaire		/		n = 5 (10 %)	Non épileptique non traitée	213	n = 5 (2,3 %)	OR = 3,2 (0,9 – 11,5) RR = 3,0 (0,9 – 9,2)		Augmentation SS pour valproate (quelle que soit la dose) et autres monothérapies		
Meador <i>et al.</i> , 2013	Royaume-Uni et USA (1999 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI < 85	6 ans	Differential ability scales	61	n = 5 (8 %)	Valproate	49	n = 8 (16 %)	Différence SS	Age maternel, le QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation préconceptionnelle en acide folique.	Idem en considérant uniquement les enfants ayant été évalués à chaque âge.		
							Lamotrigine	74	n = 2 (5 %)	Différence SS				
							Phénytoïne	40	n = 2 (3 %)	Différence SS				
		QI < 70			61	n = 1 (2 %)	Valproate	49	n = 2 (4 %)	Pas de différence SS		Idem en considérant uniquement les enfants ayant été évalués à chaque âge.		
							Lamotrigine	74	n = 0 (0 %)	Pas de différence SS				
							Phénytoïne	40	n = 0 (0 %)	Pas de différence SS				

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Type	Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Estimation de risque	
Nadebaum <i>et al.</i> , 2011a,b Registre Australien	Australie (2007 - 2009) (Prospectif)	Score langage < 85	6-8 ans		34	n = 6 (17,6 %)	/	/	16 %	Pas de différence SS	Pas de différence SS du niveau socio-économique et des QI des mères traitées par carbamazépine et celles des autres groupes de traitement en monothérapie Différence SS par rapport au score attendu pour polythérapie incluant valproate, mais pas SS pour les autres groupes de traitement (lamotrigine, valproate et polythérapie sans valproate)
	Evaluation en aveugle	Score langage : 78-85	(âge moyen : 7,4 ans) 6-8 ans			n = 2 (5,9 %)	/	/	10 %	Pas de différence SS	
		Score langage : 71-77				n = 2 (5,9 %)	/	/	4 %	Pas de différence SS	
		Score langage ≤ 70				n = 2 (5,9 %)	/	/	2 %	Pas de différence SS	
Mawer <i>et al.</i> , 2002	Royaume Uni (1990-1999) (Prospectif) Un centre participant au Liverpool and Manchester Neurodevelopment group (UK)	Retards psychomoteurs	4 mois - 10 ans		18	n = 5 (28 %)	/	/	/	/	Les retards psychomoteurs sont définis comme (côte 1) atteinte normale mais retardée d'étapes du développement ; (côte 2) besoin de soutien scolaire ; (côte 3) peu ou pas de communication ou une dépendance pour la plupart des aspects de la vie courant. Sans groupe contrôle, sans insu, pas de prise en compte des paramètres maternels.
ETUDE DE REGISTRE POPULATIONNEL											
Forsberg <i>et al.</i> , 2011 Croisement de registre	Suède (1973 - 1986) (Rétrospectif mais recueil prospectif)	Non obtention du diplôme	16 ans	Sport, mathématiques, anglais, suédois	243		Non épileptique non traitée	1307083		Pas de différence SS	Année de naissance de l'enfant, âge maternel, parité et niveau éducationnel maternel
		Obtention du diplôme avec					Non épileptique non traitée	1307083		Diminution SS dans toutes les disciplines sauf le sport	Année de naissance de l'enfant, âge maternel, parité et niveau éducationnel maternel

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Type	Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée			
		excellence					Phénytoïne	316		Diminution SS dans toutes les disciplines sauf le sport		
ETUDES RETROSPECTIVES												
Van Der Pol <i>et al.</i> , 1991	Pays-Bas (1973 – 1981) (Rétrospectif) Evaluation en aveugle	Cursus scolaire	6-13 ans	Cursus scolaire non optimal	10	0	Non épileptique non traitée	54	N = 10 (19 %)	Pas de différence SS	Apparié sur la parité, le poids de naissance, l'âge gestationnel, le sexe, l'âge lors du suivi et le statut socio-économique	
				Score faible en lecture	8	0		43	n = 4 (9 %)	Pas de différence SS		
				Score faible en orthographe	8	0		37	n = 7 (19 %)	Pas de différence SS		
				Score faible en arithmétique	8	0		37	n = 2 (5 %)	Pas de différence SS		
Dean <i>et al.</i> , 2002	Ecosse (1976 - 2000) (Rétrospectif)	Retard (langage et/ou moteur)	2 jours – 39 ans (moy : 9 ans)		70	n = 15 (22 %)	Epileptique non traitée	38	n = 4 (10,5 %)	Différence SS (p < 0,001)		Retards de développement : - du langage, défini comme un besoin de thérapie ; - moteur, défini comme une position assise tenue après 10 mois ou une marche après 18 mois ; - global, dans le cas où un retard du langage et un retard moteur sont observés
Adab <i>et al.</i> 2001 Liverpool and Manchester Neurode	Royaume Uni (1958-1982) (Rétrospectif) Etude pilote de Adab <i>et al.</i> , 2004	Besoin en soutien scolaire	6 - 16 ans (moy : ~10 ans)	/	63	n = 2 (3 %)	Non traitée	176	n = 20 (11 %)	OR = 0,26 (0,06 – 1,15)		Pas de prise en compte des paramètres maternels. Groupe contrôle constitué d'enfants nés de mères épileptiques non traitées par antiépileptiques, mais : - grossesse a précédé le diagnostic de l'épilepsie (67 %) - antécédents d'épilepsie ne

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Type	Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée			
Development group												nécessitant plus de traitement (27 %).
Vinten <i>et al.</i> , 2005 Liverpool and Manchester Neurodevelopment group	Royaume Uni (2000 - 2001) (Rétrospectif) Evaluation en aveugle	Besoin en soutien scolaire	6 - 16 ans	/	61	n = 14 (23 %)	Non traitée	87	N = 28 (32,2 %)	OR = 0,63 (0,30 – 1,33)	QI maternels non différents suivant les types d'épilepsie et les traitements utilisés.	Groupe contrôle constitué d'enfants nés de mères épileptiques non traitées par antiépileptiques, mais : - grossesse a précédé le diagnostic de l'épilepsie (52 %) - antécédents d'épilepsie ne nécessitant plus de traitement (34 %).
		QIv < 69		Wechsler Intelligence Test (WISC-III)	52	QIv < 69 : n = 4 (7,7 %)	Non traitée	80	QIv < 69 : n = 6 (7,5 %)	OR = 1,03 (0,28–3,83)		
							Valproate	41	QIv < 69 : n = 9 (22 %)	Fréquence dans groupe valproate > CBZ		
							Valproate	41	≥ 110 : 11 % 90-109 : 54 % 80-89 : 17 % 70-79 : 10 % ≤ 69 : 8 %	≥ 110 : 7 % 90-109 : 27 % 80-89 : 24 % 70-79 : 20 % ≤ 69 : 22 %		
META-ANALYSE												
Bromley <i>et al.</i> , 2014	Méta-analyse (jusqu'à mai 2014) Etudes prospectives	QD < 1 SD			149		PHE	71		Aucune différence SS	Etudes incluses : Thomas <i>et al.</i> , 2008 ; Meador <i>et al.</i> , 2009	RR = 0,79 [0,52 ; 1,15]
		QD < 1 SD			211		VPA	152		Aucune différence SS	Etudes incluses : Thomas <i>et al.</i> , 2008 ; Meador <i>et al.</i> ,	RR = 0,83 [0,62 ; 1,12]

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Type	Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée			
											2009 ; Jackson <i>et al.</i> , 2013 (non publiée)	
		QD < 1 SD			101		PB	41		Aucune différence SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2008	RR = 1,11 [0,62 ; 1,99]
		QD < 2 SD			110		VPA	81		Aucune différence SS	Etudes incluses : Meador <i>et al.</i> , 2009 ; Jackson <i>et al.</i> , 2013 (non publiée)	RR = 0,77 [0,38 ; 1,58]
		QI < 2SD			86	1/86	Non épileptique non traitée	141	4/141	Aucune différence SS	Etude incluse : Gaily <i>et al.</i> , 2004	RR = 0,41 [0,05 ; 3,61]
		QI < 2SD			86	1/86	Epileptique non traitée	45	2/45	Aucune différence SS	Etude incluse : Gaily <i>et al.</i> , 2004	RR = 0,26 [0,02 ; 2,81]
		QI < 2SD			177		VPA	100		Aucune différence SS	Etudes incluses : Thomas <i>et al.</i> , 2008 ; Meador <i>et al.</i> , 2009 ; Eriksson <i>et al.</i> , 2005 ; Gaily <i>et al.</i> , 2004	RR = 0,26 [0,05 ; 1,19]
		QI < 1 SD			76		LTG	83		Aucune différence SS	Etudes incluses : Bromley <i>et al.</i> , 2010 ; Meador <i>et al.</i> , 2013	RR = 2,28 [0,63 ; 8,22]
		QI < 1 SD			91		VPA	87		Différence SS	Etudes incluses : Thomas <i>et al.</i> , 2008 ; Meador <i>et al.</i> , 2009 ; Eriksson <i>et al.</i> , 2005 ;	RR = 0,40 [0,19 ; 0,83]

NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs)

1.4.3 Troubles du comportement

Dans l'étude conduite en 2018 par l'ANSM et la CNAM, l'incidence des troubles mentaux et du comportement (toutes catégories de diagnostics confondues) au cours du suivi était plus élevée parmi les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse que parmi les enfants non exposés. Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi était plus élevé parmi les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse comparé aux enfants non exposés (HR = 1,9 (1,0-3,4), $p=0,04$). Le risque de « troubles du développement psychologique » était 2 fois plus élevé parmi les enfants exposés à la carbamazépine comparé aux enfants non exposés (HR = 2,0 (1,0-4,1), $p=0,05$), et le risque de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » 3,2 fois plus élevé (HR = 3,2 (1,4–7,1)). Cependant, 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 carbamazépine mais plutôt par un effet de la maladie psychiatrique maternelle et/ou des caractéristiques qui lui sont associés. Les risques de « troubles envahissants du développement » et de « retard mental » n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Toutefois ces estimations n'étaient basées que sur 11 cas de troubles mentaux et du comportement au total parmi les enfants exposés à la carbamazépine. Le risque de recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre ne différait pas significativement entre les enfants exposés à la carbamazépine et les enfants non exposés (ANSM/CNAM 2018).

Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine a été investigué dans 3 études (Van Der Pol *et al.*, 1991 ; Veiby *et al.*, 2013 ; Cohen *et al.*, 2011 et 2013).

L'étude rétrospective de très faible ampleur ($n = 10$) conduite aux Pays-Bas, chez des enfants de 6 à 13 ans, ne révèle pas de différence entre les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine et les enfants nés de mères non épileptiques, et cela pour les 3 domaines étudiés : concentration, durée d'attention courte et distractibilité, que ce soit par le biais de l'évaluation des enseignants ou des parents, à l'exception de la durée de concentration (dans le questionnaire complété par les parents, mais pas par les enseignants) (Van Der Pol *et al.*, 1991).

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 de trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez les enfants de 3 ans exposés *in utero* à la carbamazépine (2/31 ; 6,5 %) par comparaison aux enfants nés de mères non épileptiques non traitées ($n = 43571$; 4 %), avec un OR = 2,0 (0,5 – 8,6). Il est à noter que l'évaluation est réalisée en administrant des questionnaires construits dans le cadre de cette étude (en mélangeant 2 questionnaires avec 6 items du Child Behavior Checklist (Achenbach *et al.*, 1987; Novik, 1999) et 5 items du inattention and hyperactivity from ADHD criteria in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Aggressiveness)), par les mères des enfants et sans diagnostic clinique (Veiby *et al.*, 2013).

Le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité a été évalué au sein de la cohorte prospective NEAD (USA/Royaume Uni). Les troubles de type inattentif ou mixte, ont respectivement été évalués par le biais du domaine « inattention » ou des domaines « inattention » et « hyperactivité », de l'échelle BASC (*Behavior assessment system for children*). A l'âge de 3 ans, l'évaluation conduite par les parents ne rapporte pas de surrisque chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (~13 %) par rapport à la fréquence de survenue aux Etats Unis (7%) (Cohen *et al.*, 2011). Dans l'étude à 6 ans, d'après les résultats aux questionnaires complétés par les parents ($n = 52$; 17,3 %) ou par les enseignants ($n = 39$; 23,1 %), les enfants exposés à la carbamazépine apparaissent plus à risque d'avoir des troubles à type de Déficit d'attention / hyperactivité, par rapport à la fréquence de survenue aux Etats Unis (7%). Néanmoins, en considérant les enfants pour lesquels le questionnaire a été complété par les parents et les enseignants, ce sur-risque n'est plus retrouvé (12,5 % (3,5-29%) *versus* 7 %) (Cohen *et al.*, 2013). Il convient de noter que dans cette étude, seules des échelles comportementales ont été utilisées (complétées par les parents ou les enseignants ; sans score seuil), sans qu'aucune évaluation clinique n'ait été réalisée. Ainsi, comme précisé par les auteurs, il s'agit d'enfants à risque de présenter un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, et non d'enfants présentant de ce type de trouble, ce qui limite la comparaison réalisée par les auteurs, à savoir par rapport à la fréquence de survenue de ce type de trouble aux Etats Unis (7%). D'autre part, 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).

▪ **Trouble du spectre autistique**

La fréquence des troubles du spectre autistique (TSA) chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ont été investiguées par 3 études prospectives (Veiby *et al.*, 2013 ; Bromley *et al.*, 2013 ; et Wood *et al.*, 2015) et de 2 études rétrospectives (une écossaise Dean *et al.*, 2002 ; Rasalam *et al.*, 2005 et une danoise Christensen *et al.*, 2013). A noter que l'étude publiée par Bromley *et al.*, 2008 étant l'étude préliminaire de celle publiée par Bromley *et al.*, 2013, seule cette dernière est reprise dans le présent rapport.

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*, Schopler *et al.*, 1971) et 1 cas d'enfant ayant un score limite (27-29), pouvant évoquer un TED non spécifié, à la CARS (*Childhood autism rating score*, Schopler *et al.*, 1971), parmi les 34 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie (Wood *et al.*, 2015). Dans cette étude, les enfants ont été évalués en aveugle entre 6 et 8 ans entre 2007 et 2010. 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 %)). A noter que les 9 autres cas identifiés par un score supérieur à 27 à la CARS sont survenus chez les enfants exposés au valproate (en monothérapie (2/26 ; 7,7 %) ou en polythérapie (7/15 ; 47 %)), et qu'aucun cas de score supérieur à 30 à la CARS, n'a été observé parmi les 30 enfants exposés *in utero* à d'autres antiépileptiques. A noter que l'étude n'a pas inclus de groupe contrôle non traité, mais prend en compte les crises au cours de la grossesse, la consommation de marijuana, la supplémentation en acide folique, le QI maternel et le niveau socioéconomique et qu'il n'est pas rapportée de différence statistiquement significative entre les groupes en termes d'alcool, de tabagisme, caféine, acide folique, âge parental, niveau d'éducation paternel, type d'épilepsie, durée de l'allaitement, complications de grossesse, type d'accouchement, utilisation d'anesthésique et naissances prématurées.

L'étude de cohorte prospective Norvégienne MoBA (Mother & Child Cohort Study) conduite sur la période d'étude 1999 – 2008 étudie 184 enfants nés de mère épileptique exposés à un antiépileptique dont 41 par la carbamazépine. Cette étude 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)) (Veiby *et al.*, 2013). Néanmoins, cette étude est à considérer avec précaution compte tenu des biais méthodologiques (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, puisque les données relatives au risque de traits autistiques ne portent que sur 1 cas à chaque âge étudié).

Dans l'étude rétrospective, basée sur le registre danois des naissances portant sur 655615 enfants nés entre 1996 et 2006, des troubles du spectre autistique ont été évalués chez 386 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie (Christensen *et al.*, 2013). Les résultats ont été ajustés 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). Après 14 ans de suivi, les enfants exposés à la carbamazépine (n = 386) ont un risque absolu de TED de 1,04 % (4/386) et d'autisme infantile de 0,52 % (2/386) *versus* respectivement 0,83 % dans la population contrôle (5433/655153) et 0,32 % dans la population contrôle (2065/655153). A noter que dans l'ensemble de la base le risque absolu de TED et d'autisme infantile sont respectivement de 1,53 % (1,47 - 1,58%) et 0,48 % (0,46-0,51%). Les auteurs ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative de risque de TED et d'autisme infantile chez les 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). A noter que l'information concernant les tests utilisés pour le diagnostic d'autisme ou de trouble du spectre autistique n'est pas précisée.

Les études rétrospectives écossaises publiées par Dean *et al.*, 2002 et Rasalam *et al.*, 2005 concernent en majeure partie la même cohorte (étude conduite au sein du même hôpital et sur des périodes se chevauchant), l'une n'investigant que les troubles du spectre autistique (Rasalam *et al.*, 2005) et la seconde un ensemble de troubles du développement (autisme, TSA, Asperger ou TDAH) (Dean *et al.*, 2002). Rasalam *et al.*, 2005 rapportent 2 cas de TED parmi les 80 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (2,5 % (0 – 6 %)) et font état d'un taux de 0,25 % (0,17 - 0,33) dans la population

générale du Royaume Uni, mais ne réalisent pas d'analyse statistique (pas de groupe contrôle spécifique à l'étude). Dans l'étude de [Dean et al., 2002](#) réalisant une analyse groupée d'un ensemble de troubles du développement (autisme, TSA, Asperger ou TDAH) établis sur la base des dossiers médicaux, les auteurs rapportent un excès de risque chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (10/70 ; 14,5 %) par rapport aux enfants frères ou sœurs des exposés mais nés de mères épileptiques non traitées (2/38 ; 5,2 %), ce qui permet de contrôler naturellement les facteurs de confusion comme l'environnement social et le quotient intellectuel et le niveau d'éducation de la mère. Cet excès de risque n'a pas été retrouvé dans l'étude prospective du « *Liverpool and Manchester neurodevelopment group* » ayant évalué en aveugle quant à l'exposition aux antiépileptiques, les troubles comportementaux à type de TSA, trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ou dyspraxie chez des enfants âgés de 6 ans. Des troubles comportementaux (TDAH) ont été observés chez 1 des 50 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine seule (2 %) *versus* 1,9 % (4/214) chez les enfants nés de mères non épileptiques non traitées, soit un ORa = 1,09 (0,06 – 7,39), 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](#)). A noter une limite de cette étude, à savoir qu'il s'agit d'un recensement des troubles neurodéveloppementaux réalisé uniquement après entretien avec les parents et examen des dossiers médicaux.

Tableau 17 : Résumé des études portant sur les troubles du comportement chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	Nb de troubles (%)	Type	Nb de grossesses	Nb de troubles (%)			
ETUDES PROSPECTIVES												
Veiby <i>et al.</i> , 2013 (Mother & Child Cohort Study)	Norvège (1999 – 2008) (Prospectif) Evaluation par les mères	Personal social skills	1,5 ans	Ages and stages questionnaire (subscale)	41	n = 5 (12,2 %)	Non épileptique non traitée	60583	4,2 %	OR = 3,2 (1,3 – 8,3)	Age maternel, parité, niveau d'éducation, tabagisme, anxiété/dépression, malformations, faible poids de naissance, supplémentation préconceptionnelle en acide folique.	Evaluation par les mères ADHD : MoBA checklist : - 5 items in the Diagnostic and statistical manual of mental disorders - 6 items in the Child behavior checklist
		Autisme		Modified checklist for autism in toddlers		n = 3 (8,8 %)			7,8%	OR = 1,1 (0,3 – 3,6)		
		Traits autistiques		Early screening of autistic traits		n = 1 (2,9 %)			0,9 %	OR = 3,3 (0,5 – 24,8)		
		Aggressive symptoms	3 ans	Child behavior checklist (7 items)	31	n = 4 (12,9 %)	Non épileptique non traitée	43571	4,1 %	OR = 3,5 (1,2 – 10,2)		
		TDAH		MoBA checklist		n = 2 (6,5 %)			4,0 %	OR = 2,0 (0,5 – 8,6)		
		Traits autistiques		Social communication questionnaire		n = 1 (3,4 %)			1,5 %	OR = 2,5 (0,8 – 15,8)		
Cohen <i>et al.</i> , 2011 NEAD	Royaume-Uni et USA (1999 - 2004) (Prospectif) Evaluation par les parents	TDAH (score > 1 SD / moyenne)	3 ans	Behavior assessment system for children (inattention and/or hyperactivity scales)		~13 %	Fréquence de survenue aux Etats Unis		7 %	Pas de différence SS	Evaluation par les parents. Un enfant est considéré à risque s'il présente un score supérieur d'un écart type par rapport à la moyenne. Pas de groupe contrôle spécifique, comparaison à la fréquence estimée aux USA. Dose moyenne : 771 mg/j (667-875 mg/j)	

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	Nb de troubles (%)	Type	Nb de grossesses	Nb de troubles (%)			
Bromley <i>et al.</i> , 2013	Royaume Uni (2000 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	TSA, TDAH ou dyspraxie	< 6 ans (moy : 5 ans)	Questionnaire	50	n = 1 (2 %) (TDAH)	Non épileptique non traitée	214	n = 4 (1,90 %)	ORa = 1,09 (0,06 – 7,39)	Crises au cours de la grossesse, QI maternel, âge maternel, statut socio-économique, tabagisme, consommation d'alcool, sexe et âge gestationnel à la naissance	- Groupes contrôle et CBZ comparables pour statut socio-économique - Groupes épileptiques et contrôle non comparables pour QI (pas de détail pour CBZ) - TSA, ADHD ou dyspraxie rassemblés sous le terme commun de troubles neurodéveloppementaux.
Cohen <i>et al.</i> , 2013	Royaume-Uni et USA (1999 - 2004) (Prospectif) Evaluation par les parents et/ou enseignants	TDAH Eval par parents	6 ans	Behavior assessment system for children (inattention and/or hyperactivity scales)	52	17,3%	Fréquence de survenue aux Etats Unis		7 %	Augmentation SS (p = 0,004)		Un enfant est considéré à risque s'il présente un score supérieur d'un écart type par rapport à la moyenne. Pas de groupe contrôle spécifique, comparaison à la fréquence estimée aux USA. Dose moyenne : 772 mg/j (665-880 mg/j)
		TDAH Eval par enseignants			39	23,1%				Augmentation SS (p = 0,0001)		
		TDAH Eval par parents et enseignants			32	12,5% (3,5 – 29%)				Pas de différence SS		
Wood <i>et al.</i> , 2015 Registre Australien	Australie (2007 - 2009) (Prospectif) Evaluation en aveugle	Troubles du spectre autistique	6-8 ans (moy : 7,4 ans)	Childhood autism rating score (CARS) ≥ 27	34	n = 2 (5,9 %)	Traitées (valproate, polythérapie, autres)	71	VPA (mono) : 2/26 (7,7 %) VPA (poly) : 7/15 (47 %) Autres (mono et polythérapie sans VPA) : 0/30 (0 %)	Pas de différence SS	Crises au cours de la grossesse, la consommation de marijuana, la supplémentation en acide folique, le QI maternel et le niveau socioéconomique. + Autres paramètres (dont âge parental) non différents entre les groupes d'exposition	Augmentation SS de risque chez les enfants exposés à une polythérapie incluant du VPA (7/15 ; 47 %).
ETUDE DE REGISTRE POPULATIONNEL												
Christensen <i>et al.</i> , 2013	Danemark (1996 - 2006)	Troubles du spectre	4-14 ans (moy :	Registre, critère ICD-10 (F84.0,	386	n = 4 (1,04 %)	Non épileptique	655153	n = 5433 0,83%	1,0 (0,4 - 2,8)	Age des parents à la conception, antécédents psychiatriques parentaux,	

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	Nb de troubles (%)	Type	Nb de grossesses	Nb de troubles (%)			
Registre populationnel	(Rétrospectif mais ???)	autistique	8,8 ans	F84.1, F84.5, F84.8, F84.9)		n = 2 (0,52 %)	ne non traitée		n = 2065 0,32%	1,4 (0,4 - 5,8)	âge gestationnel, poids de naissance, sexe de l'enfant, malformations congénitales et parité.	
		Autisme infantile										
ETUDES RETROSPECTIVES												
Van Der Pol et al., 1991	Pays-Bas (1973 – 1981) (Rétrospectif) Evaluation en aveugle	Concentration faible	6-13 ans	Questionnaire enseignants	10	2 (20 %)	Non épileptique non traitée	54	n = 3 (5,6 %)	Pas de différence SS	Apparié sur la parité, le poids de naissance, l'âge gestationnel, le sexe, l'âge lors du suivi et le statut socio-économique	Doses : 100 à 900 mg/j
				Questionnaire parents		1 (10 %)			n = 1 (1,9 %)	Pas de différence SS		
		Durée d'attention courte		Questionnaire enseignants		2 (20 %)			n = 14 (26 %)	Pas de différence SS		
				Questionnaire parents		4 (40 %)			n = 5 (9,3 %)	Augmentation SS		
		Distraction		Questionnaire enseignants		4 (40 %)			n = 22 (41 %)	Pas de différence SS		
				Questionnaire parents		4 (40 %)			n = 15 (28 %)	Pas de différence SS		
				Questionnaire enseignants		4 (40 %)			n = 15 (28 %)	Pas de différence SS		
Vinten et al., 2009	Royaume Uni (2000 - 2001) (Rétrospectif) Evaluation par les mères	Comportement	6-16 ans	Vineland adaptative behavior scale	49		Non traitée	80		Exposition à la CBZ n'est pas prédictif (analyse multivariée) pour les 3 domaines et le score global	QI maternel et de l'enfant	Questionnaires complétés par les mères. Pas de diagnostic clinique. Domaines évalués : « communication », « autonomie dans la vie quotidienne » ; « socialisation » Exposition au valproate est un des facteurs prédictifs de l'autonomie dans la vie quotidienne et du score global
				Parenting stress index						43		

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	Nb de troubles (%)	Type	Nb de grossesses	Nb de troubles (%)			
							Valproate	36		Score global SS inférieur		
Moore <i>et al.</i> , 2000	Ecosse (Rétrospectif)	Autisme, Asperger	0,3 - 16,4 ans (moy: 6,5 ans)	Diagnostic	4	0	/	/	/	/		Diagnostic d'autisme chez 4 enfants (2 valproate seul, 1 valproate et phénytoïne et 1 carbamazépine et diazépam) ; d'Asperger chez 2 enfants (1 valproate seul et 1 valproate, phénytoïne et benzodiazépine).
Dean <i>et al.</i> , 2002	Ecosse (1976 - 2000) (Rétrospectif)	Autisme, TSA, Asperger ou TDAH	2 jours – 39 ans (moy : 9 ans)	Dossiers médicaux	70	n = 10 (14,5%)	Epileptique non traitée	38	n = 2 (5,2 %)	Augmentation SS (p < 0,001)		Troubles établis sur la base des dossiers médicaux pour lesquels un diagnostic d'autisme, de trouble du spectre autistique de syndrome d'Asperger ou de déficit d'attention / hyperactivité a été réalisé par un spécialiste.
Rasalam <i>et al.</i> , 2005 (Environ même cohorte que Dean 2002)	Ecosse (1981 - 2001) (Rétrospectif)	Trouble du spectre autistique		Evaluation diagnostic selon critères DSM5	80	n = 2 2,5 % (0 - 6)	Population générale UK		0,25 % (0,17 - 0,33)	?	Prise en compte de l'histoire familiale de trouble des apprentissages et de pathologie génétique associée à l'autisme	Prévalence combinée (autisme, Asperger, TSA non spécifié). Pas de groupe contrôle spécifique à l'étude

ICD : Classification internationale des maladies (pour *International classification of Diseases*)

1.4.4 Domaines spécifiques

▪ **Fonctions mnésiques**

[Meador et al., 2013](#). L'étude multicentrique NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs) a recruté au sein de 25 centres d'épilepsie au Royaume Uni et aux Etats Unis, des femmes enceintes traitées par antiépileptiques en monothérapie (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, valproate) entre octobre 1999 et février 2004. L'échelle de fonctions mnésiques a été utilisée pour les 61 enfants de 6 ans (children's memory scale (CMS)). Le score est de 104 (100-108) significativement plus élevé ($p = 0,001$) que celui des enfants exposés au valproate 92 (87-98).

▪ **Fonctions exécutives**

[Meador et al., 2013](#). Les fonctions exécutives sont testées avec le Behavior rating inventory of executive function (BRIEF) et le Developmental neuropsychological assessment (NEPSY), chez 61 enfants de 6 ans. Scores respectivement de 105 (103-108) et de 101 (98-104), pas significativement différents de celui des enfants sous valproate pris pour référence.

▪ **Fonctions motrices**

En termes de fonctions motrices, [Thomas et al., 2008](#) trouvent des résultats similaires entre les enfants exposés à la carbamazépine ($n = 101$) (95 (90 – 100), p non rapporté) et ceux non exposés ($n = 32$) (94,7 (85 - 105)).

[Bromley et al., 2010](#). L'étude prospective multicentrique conduite par le « Liverpool and Manchester neurodevelopment group » menée chez les enfants de moins de 2 ans n'a pas mis en évidence de différence dans le domaine de la motricité de l'échelle de Griffiths chez les enfants exposés *in utero* à la CBZ ($n = 48$, 16%) en comparaison avec la population générale contrôle ($N=230$, 8%) ou la population d'enfants nés de mères épileptiques non traitées ($n=27$; 7%).

[Cohen et al., 2011](#). L'étude du développement moteur chez les enfants de 3 ans au sein de la cohorte prospective NEAD (USA/Royaume Uni) par le biais du test BSID II (Bayley Scales of Infant Development, motor scale) n'a pas révélé de différence de scores moyens ajustés entre les 4 antiépileptiques étudiés (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et valproate). A noter que ce test a été conduit par un évaluateur externe, en insu quant à l'exposition.

[Veiby et al., 2013](#). Dans la cohorte prospective Norvégienne MoBA (Mother & Child Cohort Study), il est rapporté un excès de risque statistiquement significatif de retard de développement de la motricité fine chez les 41 enfants de 18 mois exposés *in utero* à la carbamazépine (CBZ 10,0% *versus* contrôle 5,1%, OR = 3,2 (1,3 -8,3), $p < 0,05$), cet excès de risque n'est pas retrouvé pour la motricité globale (CBZ 0 % *versus* control 3,2 %, OR non calculable). Par contre il n'a pas été mis en évidence d'excès de risque statistiquement significatif de retard de développement moteur, que ce soit en termes de motricité fine (CBZ 3,3% *versus* contrôle 3,3% soit OR = 1,0 (0,1 - 7,5) ; $P > 0,05$) ou motricité globale CBZ 6,5% *versus* contrôle 3,3%, soit OR = 2,3 (0,5 – 9,9) ; $p > 0,05$), chez les 31 enfants de 36 mois exposés *in utero* à la carbamazépine évalué par le biais du questionnaire « Ages and Stages Questionnaire » complété par les mères.

▪ **Fonctions adaptatives**

[Deshmukh et al., 2016](#). Dans la cohorte prospective NAAED, le fonctionnement adaptatif a été évalué chez des enfants de 3 à 6 ans, à l'aide de l'échelle de Vineland II. Après ajustement sur l'âge maternel, le niveau d'éducation, la prise d'acide folique, la consommation de tabac et d'alcool, l'âge gestationnel et le poids de naissance, les scores moyens étaient statistiquement différents entre les 3 groupes d'antiépileptiques étudiés ($p=0,0117$), avec le score le plus élevé obtenu dans le groupe lamotrigine (103,5 (95% CI : 101-106) *versus* 95,6 (95% CI : 91-100) pour le valproate, et 100,8 (95% CI 98-103) pour la carbamazépine). Les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine avaient moins souvent des niveaux adaptatifs modérément bas ou bas que les enfants du groupe valproate. Enfin, l'évaluation des sous-domaines ne montre pas de différence entre les scores des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine et ceux exposés à la carbamazépine.

[Cohen et al., 2011 et 2013](#). Le fonctionnement adaptatif a été évalué au sein de la cohorte prospective NEAD (USA/Royaume Uni) chez les enfants de 3 et de 6 ans par le biais du test ABAS II (Adaptive behavior assessment system) complété par les parents et les enseignants. A l'âge de 3 ans, l'analyse ne montre pas de différence statistiquement significative entre les scores moyens des 4 antiépileptiques étudiés (carbamazépine ($n = 61$), lamotrigine, phénytoïne et valproate). A l'âge de 6 ans, les scores obtenus chez les enfants exposés *in utero* à la CBZ ($n = 53$) ne sont pas statistiquement différents de ceux des enfants exposés au valproate ($p = 0,429$; 96 (92 -100) *versus* 94 (89-98)), tandis que les

scores des enfants exposés à la lamotrigine ou à la phénytoïne sont supérieurs (100 et 105) après ajustement sur la dose standardisée et le niveau d'éducation maternel à l'âge de 3 ans et sur le QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation en acide folique.

▪ **Autres**

Fluence et originalité cognitive (Mc Vearry *et al.*, 2009). Ce domaine a été évalué par le biais du test TCAM (Torrance Thinking Creatively in Action and Movement) réalisé par un examinateur, chez 42 enfants âgés de 3,5 à 5,5 ans, à leur domicile. Les auteurs rapportent des scores de fluence « Fluency » (aspect quantitatif) et originalité cognitive « Originality » (qualitatif) statistiquement inférieurs chez les enfants exposés *in utero* au valproate 76,3 et 84,2 par comparaison aux enfants exposés à la carbamazépine 95,8 et 99,4 et par rapport à la lamotrigine 96,8 et 103,1.

Symptôme d'agressivité (Veiby *et al.*, 2013). Dans la cohorte prospective Norvégienne MoBA (Mother & Child Cohort Study) conduite sur la période d'étude 1999 – 2008, il est mis en évidence des symptômes d'agressivité chez les enfants de 3 ans exposés *in utero* à la carbamazépine (4/31 ; 12,9 %) par comparaison aux enfants nés de mères non épileptiques non traitées (n= 43571 ; 4,1 %), avec un OR = 3,5 (1,2 – 10,2). Il est à noter que l'évaluation est réalisée en administrant des questionnaires aux mères des enfants (sans avoir été administré en parallèle aux enseignants), sans diagnostic clinique et qu'elle établit sur la base d'un sous score d'une échelle, ce qui rend l'interprétation difficile.

Aptitudes sociales (Personal social skills) (Veiby *et al.*, 2013). Dans la cohorte prospective Norvégienne MoBA (Mother & Child Cohort Study) conduite sur la période d'étude 1999 – 2008, il est mis en évidence des difficultés d'aptitudes sociales chez les enfants de 1,5 ans exposés *in utero* à la carbamazépine (5/41 ; 12,2 %) par comparaison aux enfants nés de mères non épileptiques non traitées (n= 60583 ; 4,2 %), avec un OR = 3,2 (1,3 – 8,3). Il est à noter que l'évaluation est réalisée en administrant des questionnaires aux mères des enfants (sans avoir été administré en parallèle aux enseignants), sans diagnostic clinique, établit sur la base d'un sous score d'une échelle tandis que les TSA ont été évalués par ailleurs dans d'autres études, ce qui rend l'interprétation difficile.

1.4.5 Relation dose-effet

Parmi les études ayant cherché à déterminer une relation entre la dose de carbamazépine et les effets neurodéveloppementaux, la majorité ne retrouve pas de relation dose-effet, à l'exception de Dean *et al.*, 2002.

○ Enfants d'âge préscolaire

En effet, Scolnik *et al.*, 94 ne retrouvent pas de corrélation entre la posologie de carbamazépine (doses moyennes de 531 ± 268 mg/j) d'une part et le score global de développement d'autre part. De la même manière, dans l'étude de Thomas *et al.*, 2007, dans laquelle les posologies moyenne et médiane des femmes traitées par carbamazépine seule sont respectivement de 624 ± 327 mg/j et 600 mg/j, aucune corrélation n'est retrouvée entre la dose de carbamazépine d'une part et les QD moteur et mental d'autre part. Bromley *et al.*, 2010 ne rapportent pas de relation dose-dépendante entre les scores de développement et la dose de carbamazépine. Ornoy *et al.*, 1996 ne retrouvent pas d'association entre les scores de QD (cognitifs, moteurs) et la dose de carbamazépine (dose moyenne de 658 mg/j ; doses comprises entre 200 et 1800 mg/j).

○ Enfants d'âge scolaire

Gaily *et al.*, 1988 et 1990 ne rapportent pas de corrélation négative entre le QI et la concentration de plasmatique en carbamazépine au cours de la grossesse. Ce même constat est retrouvé dans l'étude publiée par la même équipe, sur une période postérieure (Gaily *et al.*, 2004). Mawer *et al.*, 2002 ne rapportent pas de corrélation entre la posologie et la gravité du tableau, pour aucun des trois critères (dysmorphie, retard psychomoteur et malformations), mais les auteurs précisent que la variation de posologie est faible pour la carbamazépine dans cette population. Aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence dans les domaines étudiés (troubles des apprentissages et du comportement) par Van der Pol *et al.*, 1991, mais les auteurs notent que les doses sont relativement faibles (100 à 900 mg/j pour la carbamazépine). L'étude NEAD (Meador *et al.*, 2009) n'a pas identifié de relation dose effet pour la carbamazépine (en considérant la valeur médiane d'exposition, à savoir 700 mg/j). A contrario, Dean *et al.*, 2002 mettent en évidence une relation dose-effet entre les retards de développement (langage et/ou moteur) et la dose de carbamazépine, puisque les enfants ayant un retard ont été exposés à des doses supérieures que les enfants n'ayant pas de retard (683 mg/j versus 462 mg/j).

1.5 Données de pharmacovigilance

S'agissant des malformations congénitales, la carbamazépine étant une substance pour laquelle un nombre très important de données est disponible dans les études de registres (> 5000 grossesses

exposées au 1^{er} trimestre de grossesse en monothérapie), seules ces données, considérées comme les plus robustes méthodologiquement (études avec des groupes comparateurs, période d'exposition connue, prises en compte des facteurs de risque potentiels, taille de l'étude, ...) ont été considérées et présentées dans le présent rapport.

1.5.1 Méthodes

Les données cumulées du laboratoire titulaire du princeps Novartis ont été extraites jusqu'au 1^{er} septembre 2015, par requête dans leur Base globale de pharmacovigilance (Novartis Global Safety Database) sans restriction sur la causalité ni sur le type de déclarant.

Pour les troubles neuro-développementaux, la requête a consisté en une recherche des cas d'exposition au cours de la grossesse (« Case classification : Pregnancy prospective related, Pregnancy retrospective related Pregnancy - no adverse event») et les termes MedDRA suivants :

- SMQ broad: "Dementia"
- High Level Group Term (HLGT) "Developmental disorders NEC" and
- High Level Term (HLT) "Cognitive and attention disorders and disturbances NEC"
- High Level Term (HLT) "Pervasive developmental disorder NEC"

1.5.2 Résultats et conclusions

- **Troubles neurodéveloppementaux**
 - **Novartis (incluant les données de PV Sandoz)**

S'agissant des troubles neurodéveloppementaux, la requête effectuée a permis d'identifier 90 cas de troubles répondant aux critères de recherche. En répartissant par types de troubles (un cas pouvant présenter plusieurs types de troubles), et sans distinction entre les cas en mono- ou polythérapie, il est rapporté un total de 137 troubles (79 en monothérapie et 59 en polythérapie), dont 24 « somnolence », ne correspondant pas au champ étudié. Parmi les troubles rapportés après exposition en monothérapie et après exclusion des 15 cas de somnolence, 64 troubles sont rapportés (nombre de cas non précisé) : 27 troubles en lien avec le comportement hors autisme (les 2 principaux troubles reportés (n = 17) étant l'agitation ou un comportement anormal), 22 troubles cognitifs (troubles du langage, moteurs, mentaux, psychomoteurs, etc.), 10 troubles du spectre autistique (autisme, troubles du spectre autistique et syndrome d'Asperger) et 5 autres types de troubles.

Les répartitions du nombre de troubles selon le type d'exposition (mono ou polythérapie) et le mode de recueil (prospectif ou rétrospectif) sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 18 : Troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine rapportés en pharmacovigilance

Troubles	Prospective			Retrospective			Monotherapy - TOTAL (n)	Polytherapy - TOTAL (n)	GRAND TOTAL (n)
	Monotherapy (n)	Polytherapy (n)	TOTAL (n)	Monotherapy (n)	Polytherapy (n)	TOTAL (n)			
Abnormal behaviour	2	1	3	9	3	12	11	4	15
Affect lability				1		1	1	0	1
Aggression		1	1	3		3	3	1	4
Agitation	2	1	3	4	6	10	6	7	13
Apathy				2		2	2	0	2
Aphasia				1		1	1	0	1
Apraxia				1		1	1	0	1
Asperger's disorder				1		1	1	0	1
Autism				9	5	14	9	5	14
Autism spectrum disorder					1	1	0	1	1
Cognitive disorder				1	2	3	1	2	3
Confusional state	1		1	1		1	2	0	2
Disinhibition					1	1	0	1	1
Disorientation		1	1				0	1	1
Distractibility					1	1	0	1	1
Disturbance in attention	1		1		2	2	1	2	3
Executive dysfunction					2	2	0	2	2
Feeling abnormal	1	1	2		2	2	1	3	4
Hallucination				1		1	1	0	1
Hallucination, visual		1	1				0	1	1
Hypomania	1		1				1	0	1
Intelligence test abnormal					1	1	0	1	1
Learning disability				1		1	1	0	1
Learning disorder				3		3	3	0	3
Memory impairment	1		1		1	1	1	1	2
Mental disorder		1	1	2		2	2	1	3
Mental impairment				2	2	4	2	2	4
Motor developmental delay				1	1	2	1	1	2
Neurodevelopmental disorder				1		1	1	0	1
Psychomotor skills impaired				4	3	7	4	3	7
Psychotic disorder	1	1	2		1	1	1	2	3
Restlessness				2	2	4	2	2	4
Sexually inappropriate behaviour					1	1	0	1	1
Social avoidant behaviour					1	1	0	1	1
Somnolence	4	3	7	11	6	17	15	9	24
Speech disorder	2	1	3	2	2	4	4	3	7
Thinking abnormal					1	1	0	1	1

Il convient de noter les limites relatives à ces données et aux analyses réalisées, rendant difficile l'évaluation de la responsabilité éventuelle de la carbamazépine dans les troubles du développement observés :

- il n'est pas clairement précisé si les cas enregistrés dans la base de pharmacovigilance incluent ou non les cas de la littérature scientifique (même si un commentaire dans le texte laisse à penser que les cas de la littérature scientifique sont inclus dans la base de PV) ;
- les données fournies manquent de précision en termes de facteurs de risque potentiels (génétique, association au valproate, co-exposition entraînant des troubles neuro-développementaux, etc.) ;
- ces données ne permettent pas de comparaison quantitative avec un groupe de référence.

○ **ACTAVIS, ARROW, BIOGARAN, CRISTERS, EG LABO, MYLAN, SANOFI, TEVA SANTE**

Les données cumulées de ces laboratoires ont été extraites jusqu'au 1er septembre 2015 et rapportent trois enfants présentant un retard de développement (dont un avec des signes d'autisme) et un cas d'enfant présentant un autisme et un retard du développement (à l'âge de 14 ans), après exposition *in utero* à la carbamazépine seule.

Les cas des laboratoires n'apportent pas d'information complémentaire pertinente par rapport aux études existant sur le risque de troubles neurodéveloppementaux après exposition *in utero* à la carbamazépine.

2 Eslicarbazépine

L'eslicarbazépine est un dérivé des carboxamides, dont le mécanisme d'action exact n'est pas connu. D'après des études électrophysiologiques *in vitro*, l'eslicarbazépine et ses métabolites stabilisent cependant l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants. La structure chimique de l'acétate d'eslicarbazépine est apparentée à celle de la carbamazépine et un de ses métabolites plasmatiques actifs est l'oxcarbazépine (métabolite mineur).

2.1 Données animales

▪ **Données issues du RCP (Zebinix®)**

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf « Fécondité ») : « Les effets indésirables potentiels de l'acétate d'eslicarbazépine sur la fécondité de la génération parentale et de la génération F1 ont été évalués chez le rat et la souris. Une étude de fertilité chez des rats mâles et femelles a montré que l'acétate d'eslicarbazépine diminue la fécondité chez les femelles. Dans une étude de fertilité chez les souris, des effets développementaux ont été observés au stade embryonnaire. Cependant, ces effets pourraient également résulter d'une réduction du nombre de corps jaunes et montrer ainsi une diminution de la fécondité. Chez la souris, l'incidence globale des malformations majeures et l'incidence de malformations majeures du squelette ont été augmentées. Aucun effet n'a été observé sur les paramètres de fertilité de la génération F1 chez le rat et la souris. »

▪ **Données fournies par la firme**

L'eslicarbazépine ne s'est pas révélée tératogène chez la souris, le rat ou le lapin, après administration orale au cours de l'organogénèse, pour des doses égales à la MRHD (Dose Moyenne Recommandée en Clinique, en mg/m²) ou 2,4 à 2,5 fois supérieures. Cependant, une toxicité maternelle et une toxicité fœtale secondaire se sont traduites par une réduction du poids fœtal et/ou un retard d'ossification à ces trois doses. Une légère augmentation des pertes fœtales est signalée chez le rat pour des doses égales à 1,0 et 2,1 fois la MHRD. Chez la souris, pour des doses environ 1,4 et 2,5 fois la MHRD, au cours de l'organogénèse et toute la lactation, le gain de poids fœtal était plus faible et des retards du développement ont été observés. Les mêmes observations sont notées chez le rat, pour des doses de 1,0 et 2,1 fois la MRHD.

2.2 Données pharmacocinétiques

L'acétate d'eslicarbazépine est fortement métabolisé en eslicarbazépine. La biodisponibilité est élevée et la liaison aux protéines plasmatiques faible (< 40%), ce qui laisse augurer un passage placentaire. Nous n'avons pas retrouvé de données de pharmacocinétique concernant le passage placentaire, ni les éventuelles modifications de concentrations au cours de la grossesse.

2.3 Risque malformatif

2.3.1 Littérature scientifique

La recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier d'étude rapportant des cas de patientes enceintes exposées à l'eslicarbazépine au cours de la grossesse. A noter que les données fournies par la firme comportent :

- 6 publications retenues mais aucune ne traite de cas de grossesses exposées à l'eslicarbazépine ;
- des données générales sur les risques associés au cours de la grossesse avec la carbamazépine et l'oxcarbazépine.

2.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire titulaire de l'AMM, à savoir UCB Pharma a fourni une revue cumulative des cas d'exposition au cours de la grossesse enregistrés dans sa base globale de données de pharmacovigilance Argus Safety, et cela jusqu'au 01 septembre 2015. De surcroît, indépendamment des données fournies par le laboratoire, une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015⁵.

⁵ Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

▪ **Données de pharmacovigilance fournies par le laboratoire**

Au total, 60 cas de grossesses enregistrées dans la base de données Argus Safety ont été enregistrés au niveau mondial (7 en France) en cumulé jusqu'au 01/09/2015 : 22 provenant des essais cliniques et 38 de la surveillance post-commercialisation. Sur ces 60 grossesses, 17 ont été traitées par monothérapie, 31 en polythérapie et dans 12 cas ce paramètre n'est pas connu. Les données sont prospectives pour 41 cas et rétrospectives pour 19. **Le laboratoire a détaillé les cas en monothérapie, dont 12 sont prospectifs et 5 rétrospectifs :**

- Pour les 12 cas prospectifs, les issues sont les suivantes :
 - 1 avortement spontané à 8 SA (exposition avant la conception et au 1^{er} trimestre)
 - 1 interruption de grossesse (sans précision)
 - 2 naissances d'enfants sans anomalie
 - 8 grossesses d'issues non connues (ou grossesses en cours)
- Parmi les 5 cas rétrospectifs, les issues sont les suivantes :
 - 1 avortement spontané à 8 SA (exposition avant la conception et au 1^{er} trimestre)
 - 2 interruptions de grossesse (sans précision)
 - 1 naissance d'enfant avec anomalie (dislocation congénitale du genou)
 - 1 naissance d'enfant sans anomalie

A titre indicatif, 2 cas d'anomalies congénitales sont rapportés dans le groupe exposé à une polythérapie : une anomalie chromosomique dans un cas (lamotrigine, lorazépam et eslicarbazépine stoppée à la découverte de la grossesse) et deux jumeaux siamois, avec avortement spontané à 12 SA (lévétiracétam, diclofénac, montelukast, éthynyl estradiol + norgestimate, eslicarbazépine).

▪ **Données issues de Teraappel, de la BNPV et de Vigilyse⁶**

Les bases de données de pharmacovigilance (Teraappel[®] (base française de données spécifiques à la grossesse), Base Nationale de Pharmacovigilance) ne comportent pas de cas d'expositions au cours de la grossesse à l'eslicarbazépine.

Dans Vigilyse[®], à titre indicatif, 7 cas de grossesses exposées à l'eslicarbazépine sont retrouvés, **2 en monothérapie**, une aboutissant à un avortement spontané (terme inconnu) et une autre dont l'issue est inconnue (il est précisé : convulsions aggravées chez la mère).

2.3.3 Relation dose-effet

Chez l'adulte, la dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour avec augmentation à 800 mg une fois par jour après une ou deux semaines. En fonction de la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée jusqu'à une dose maximum de 1200 mg une fois par jour.

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier de données concernant la relation entre la dose d'eslicarbazépine et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero*.

2.4 Troubles neuro-développementaux

La recherche bibliographique réalisée et la revue cumulative des cas d'exposition au cours de la grossesse enregistrés dans la base globale de données de pharmacovigilance du laboratoire n'a pas permis d'identifier de données concernant le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* à l'eslicarbazépine.

2.5 Contraception

L'eslicarbazépine a un léger effet inducteur sur le CYP3A4 et sur les glucuronyltransférases et des effets inhibiteurs sur le CYP2C19. Le RCP actuel de la spécialité princeps mentionne, concernant l'effet de l'eslicarbazépine sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux : « L'administration de 1200 mg d'acétate d'eslicarbazépine une fois par jour chez des femmes sous pilule œstroprogestative a montré une diminution moyenne de 37 % et de 42 % de l'exposition systémique au lévonorgestrel et à l'éthinylestradiol respectivement, due, très probablement, à une induction du CYP3A4. Par conséquent, les femmes en âge de procréer devront impérativement utiliser un mode de contraception efficace pendant le traitement par Zebinix et ce, jusqu'à la fin de leur cycle menstruel en cours une fois le traitement terminé ». Ces résultats semblent issus de l'étude de [Falcao et al., 2013](#), où une dose unique de 30 µg d'éthinylestradiol et de 150 µg de lévonorgestrel a été administrée à 20 patientes, traitées par 800 mg ou 1200 mg d'eslicarbazépine depuis 15 jours.

⁶ Base de données internationale des cas individuels de pharmacovigilance (ICSR) de l'Organisation mondiale de la santé.

3 Ethosuximide

Le RCP indique que l'éthosuximide est un antiépileptique spécifique des absences ; il supprime l'activité paroxystique pointes-ondes à 3 cycles par seconde, associée aux pertes de conscience, caractéristiques des crises d'absences.

3.1 Données animales

▪ Données issues du RCP (Zarontin®)

Les données animales ont mis en évidence un effet tératogène (**malformations squelettiques**). A noter que la rubrique 5.3 (données précliniques) du RCP n'est pas renseignée.

▪ Données additionnelles

Briggs G précise que l'éthosuximide a été associé à des anomalies structurales mais que les données ne sont pas appropriées pour établir une relation de causalité (Briggs, 2014). L'étude du potentiel tératogène de l'éthosuximide, comme celui d'autres antiépileptiques, a été étudié chez le poisson rayé (Zebrafish Model) (Lee et al., 2013). La concordance entre l'embryon de ce poisson et les modèles de mammifères pour l'étude de la toxicité du développement serait de 64 à 100%. Il existerait un effet dose dans la survenue de la létalité chez ce poisson ; les auteurs ont calculé un « Index Tératogénique » (quotient de la Dose Létale 50 sur la Dose Efficace 50) qui est de 0,76 pour l'éthosuximide, soit le plus faible de tous les antiépileptiques testés (>1,4 pour la lamotrigine ; 2,1 pour la carbamazépine ; 2,68 pour le valproate). L'analyse bibliographique réalisée par la firme cite deux publications. Une chez la souris, retrouvant des ventricules cérébraux élargis après administration d'éthosuximide entre J6 et J16 de la gestation (60 mg/kg, 180 mg/kg, 360 mg/kg, évaluation à J19 *versus* un groupe témoin) : entre 2,0 et 3,8% à toutes les doses utilisées (Sullivan et al., 1977). La deuxième étude, chez le rat, avec administration d'éthosuximide entre J9 et J17 (125 ou 250 mg/kg, évaluation à J19 *versus* un groupe témoin) montre une réduction de la viabilité fœtale, un retard de croissance intra-utérin et une augmentation des **malformations viscérales et squelettiques**. Les malformations les plus fréquentes (entre 20 et 24 %) sont **des malformations cérébrales** (El-Sayed et al., 1983). De jeunes rats de 4 à 6 semaines, exposés *in utero* entre J5 et J20 à des concentrations maternelles de 10 mg/kg/j d'éthosuximide ont montré certaines anomalies du comportement, pouvant indiquer des modifications au niveau des neurones dopaminergiques (Nakanishi et al., 1990) .

3.2 Données pharmacocinétiques

Les données disponibles montrent un passage placentaire important, au moins près du terme, avec des concentrations dans le sang du cordon ou chez le nouveau-né similaires aux concentrations maternelles. Un ratio de 0,97 (+/- 0,02) a été retrouvé chez 10 mères épileptiques traitées et leurs 13 nouveau-nés (Kuhnz et al., 1984). Des résultats similaires ont été retrouvés par d'autres auteurs (Tejerizo Lopez et al., 1987). L'évolution des concentrations plasmatiques d'éthosuximide au cours de la grossesse semble variable. La clairance peut être légèrement augmentée ou diminuée selon les études (Kuhnz et al., 1984 ; Lander et al., 1981).

3.3 Risque malformatif

3.3.1 Littérature scientifique

▪ Etudes prospectives

Kuhnz et al., 1984 ont publié une petite étude prospective avec 10 mères traitées par éthosuximide au cours de leur grossesse et leurs 13 enfants. **Une mère a été exposée en monothérapie, pour ses deux grossesses**. Les deux enfants sont nés à 40 SA, deux garçons, **tous les deux avec des malformations** : dans les deux cas, on note des anomalies similaires au niveau du nez (pont nasal élargi), associées dans un cas à des anomalies au niveau des oreilles et dans l'autre à des plis épicanthaux, des pouces élargis, la présence de fossettes et une hyperlaxité ligamentaire. Un des enfants a présenté une hyperexcitabilité pendant les deux premières semaines de vie, il était allaité.

Morrow et al. 2006 ont publié les données du UK Epilepsy and Pregnancy Register, collectées entre 1996 et mars 2005. Les cas retenus sont des expositions au moins au cours du 1^{er} trimestre. Les données sur l'issue des grossesses ont été collectées trois mois après la date présumée d'accouchement. L'objectif principal de cette étude était la présence d'anomalies congénitales rapportées au cours des trois premiers mois de vie. Des données complètes ont été obtenues dans 3607 cas, dont 2598 en monothérapie. Le taux de malformations congénitales majeures retrouvé dans cette étude après exposition à une monothérapie antiépileptique était de 3,7%. **Aucune malformation**

congénitale majeure n'a été retrouvée sur 12 grossesses exposées à l'éthosuximide en monothérapie. Aucune autre information n'est disponible concernant l'éthosuximide dans cette étude.

Tomson *et al.*, 2018 ont travaillé sur l'International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP), collectant de façon prospective les données de 42 pays (800 médecins participants) entre 1999 et 2016. Les données ont été recueillies avant l'issue de grossesse, en post accouchement et 1 an après. Des données complètes ont été obtenues pour 7555 grossesses exposées en monothérapie (correspondant à 21 types de monothérapie antiépileptique). Les données concernant les avortements spontanés n'ont pas été prises en compte. **Douze cas de grossesses exposées à l'éthosuximide en monothérapie sont rapportés, avec absence de malformations.** Pas d'autres précisions sur ces grossesses (posologie...).

Vajda *et al.*, 2014 ont travaillé à partir du Registre Australien (*Australian Pregnancy Registry*), sur des données recueillies en prospectif de mi-1998 à novembre 2013. 1572 femmes ont été traitées par antiépileptiques au 1^{er} trimestre *versus* 153 femmes épileptiques non traitées. Les données de consommation de médicaments ont été obtenues par questionnaires téléphoniques à l'inclusion, à 7 mois de grossesse, après accouchement et 1 an après. 1141 grossesses ont été exposées en monothérapie toute la grossesse. **Quatre grossesses ont été exposées à l'éthosuximide en monothérapie, sans malformation rapportée** et une en polythérapie, avec malformation (sans autre précision).

▪ Etudes rétrospectives

Speidel *et al.*, 1972 ont recueilli des données en rétrospectif concernant 365 grossesses (dont 3 grossesses gémellaires) chez 186 femmes épileptiques traitées, *versus* 62 grossesses chez 27 patientes épileptiques non traitées vs 180 patientes témoins. Ces données concernent une période entre 1948 et 1972. **Il n'est pas précisé si l'exposition était en mono- ou polythérapie.** Les issues concernant les patientes traitées sont : 39 fausses couches spontanées (FCS), 324 naissances d'enfants vivants, 5 enfants mort-nés. Parmi les naissances, on compte 17 cas de malformations. Les auteurs signalent aussi 5 cas d'hémorragie chez des enfants de mères traitées, dont 3 exposés en polythérapie à de l'éthosuximide (4 de ces enfants sont décédés, 2 étaient mort-nés et 2 sont décédés en période néonatale). **Sont dénombrées 13 grossesses traitées par éthosuximide (polythérapie dans au moins 5 cas)**, ayant abouti à 3 FCS, 3 enfants avec hémorragie (polythérapie) et aucun cas de malformations.

Fedrick, 1973 rapporte des données concernant 168 femmes épileptiques ayant mené à terme 218 grossesses, avec 223 enfants (Oxford Record Linkage Study). Six patientes ont été traitées par éthosuximide au 1^{er} trimestre (**mono ou polythérapie, non précisé**) et ont eu 6 enfants sans anomalie congénitale.

Nakane *et al.*, 1980 ont réalisé une étude multi-institutionnelle au Japon, avec des patientes enceintes épileptiques venant en consultation en neuropsychiatrie, incluant les patientes accouchant entre 1974 et 1977. 657 patientes ont été traitées par antiépileptiques. **Le nombre de patientes traitées par éthosuximide en monothérapie n'est pas clairement précisé.** 5 cas de malformations sont rapportés : 2 anomalies cardiaques, 1 polydactylie, 1 hernie inguinale, 1 hypertrichose.

Bertollini *et al.*, 1987 décrivent 577 enfants nés de mère épileptique traitée en monothérapie en début de grossesse. Les cas ont été recueillis, de façon rétrospective la plupart du temps, en France, en Italie et en Suède, entre 1973 et 1985 selon les lieux). **Huit patientes ont été exposées en monothérapie à l'éthosuximide, au moins en début de grossesse, sans malformation.**

Samrén *et al.*, 1999 ont réalisé une étude rétrospective sur 1411 enfants nés entre 1972 et 1992 dans quatre provinces des Pays-Bas, dont les mères étaient traitées au 1^{er} trimestre par antiépileptiques, comparés à 2000 enfants nés de mères non épileptiques. **Neuf grossesses ont été exposées en monothérapie à l'éthosuximide sans malformation chez les enfants.**

Dean *et al.*, 2002 ont réalisé une étude de cohorte à partir de données écossaises, recueillies en rétrospectif entre 1976 et 2000 à l'Aberdeen Maternity Hospital, pour 261 grossesses exposées à un antiépileptique au 1^{er} trimestre, 210 en monothérapie et 51 en polythérapie. Les 261 grossesses ont abouti à 255 naissances d'enfants vivants, 3 IMG pour malformations et 3 morts fœtales. **Quatre grossesses ont été exposées à l'éthosuximide**, dont 2 naissances. On note un cas de malformation congénitale mineure (avec pathologie oculaire) et 1 cas de retard du développement à un âge supérieur à 21 mois. Nous ne savons pas s'il s'agit du même enfant et nous ne connaissons pas le devenir précis des deux autres grossesses, ni s'il s'agissait d'expositions **en mono ou polythérapie.**

Wide *et al.*, 2004 ont recueilli des données à partir du Swedish Medical Birth Registry, concernant des enfants nés entre le 01/07/1995 et le 31/12/2001. Au cours de cette période, 1398 enfants ont été exposés *in utero* à un traitement antiépileptique au premier trimestre, dont 1256 à un antiépileptique en monothérapie. Le taux d'enfants nés avec des malformations congénitales a été comparé au taux retrouvé pour les autres enfants du registre (582 656), pour les malformations identifiées dans le registre. **Huit enfants ont été exposés *in utero* à l'éthosuximide en monothérapie, sans malformations.** Le taux de malformations rapportées dans cette étude était de 8,7%, plus précisément 6,2 % pour des malformations « relativement sévères ». Cette étude a été mise à jour et publiée par Kallen *et al.*, 2013. Les auteurs ont croisé des données du registre des naissances Suédois (Swedish Medical Birth Register) et des données de prescriptions de médicaments (base de données de prescriptions) pendant la grossesse. C'est un registre rétrospectif incluant des enfants nés entre 1996 et 2011. Les auteurs se sont intéressés au nombre d'enfants exposés *in utero* à des médicaments du système nerveux central. Sur 42 881 femmes ayant accouché au cours de cette période, 42 881 rapportent l'utilisation d'un médicament du SNC en début de grossesse, dont 4 290 un traitement antiépileptique. **Trente enfants ont été exposés *in utero* à l'éthosuximide en début de grossesse, dont 12 en monothérapie. Un cas de malformation est rapporté, après monothérapie, sans autre précision, soit un taux de 8,3% de malformations « relativement sévères ».**

Veiby *et al.*, 2014 ont exploité les données du registre norvégien (*Medical Birth Registry of Norway*), entre 1999 et 2011. Les données d'exposition ont été recueillies en rétrospectif au moment de l'accouchement. 2600 enfants exposés à un antiépileptique *in utero* ont été comparés à 771 412 enfants nés de mère non épileptique. 2309 enfants ont été exposés en monothérapie. Les enfants exposés à un antiépileptique présentent un risque de retard de croissance modéré (24,4 *versus* 8,9%, OR=3,1, 95% CI=1,9-5,3). **Douze grossesses exposées à l'éthosuximide sont citées, sans distinction entre mono et polythérapie, et pour lesquelles les issues ne sont pas disponibles.**

▪ Méta-analyse

Samrén *et al.*, 1997 ont compilé les résultats de 5 études prospectives (2 allemandes, 1 finlandaise et 2 hollandaises). Des données concernant 896 femmes épileptiques traitées par antiépileptique et leurs 1221 enfants ont été comparées à 158 enfants nés de grossesses non exposées. **Treize grossesses en monothérapie éthosuximide sont rapportées, avec un cas de malformation (8 %) (RR=0,6 ; 95% CI, 0,1-6,8).** Nous n'avons pas d'autres informations sur ce cas de grossesse avec malformations.

3.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire titulaire de l'AMM, à savoir PFIZER HOLDING France a fourni une revue cumulative des cas enregistrés dans sa base globale de données de pharmacovigilance, et cela jusqu'au 01 septembre 2015. De surcroît, indépendamment des données fournies par le laboratoire, une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015⁷ et une requête a été réalisée dans la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV) depuis sa création jusqu'en juin 2016.

▪ Données de la base de pharmacovigilance du laboratoire

Le laboratoire a réalisé une revue cumulative des cas relatifs à la grossesse enregistrés dans sa base de pharmacovigilance jusqu'à la date du 1^{er} septembre 2015, en requêtant sur le SMQ (Standardised MedDRA Queries) : Congenital, familial and genetic disorders, Foetal disorders, Functional lactation disorders, Lactation related topics (incl neonatal exposure through breast milk), Neonatal disorders, Neonatal exposures via breast milk, Pregnancy, labour and delivery complications and risk factors (excl abortions and stillbirth), and Termination of pregnancy and risk of abortion.

Cette base comporte des déclarations spontanées, des données d'études cliniques et de la littérature. La firme a retenu 29 cas (4 cas français). L'éthosuximide a été pris uniquement au 1^{er} trimestre pour 2 des 29 grossesses, tout au long de la grossesse dans 15 cas et la période d'exposition n'est pas connue dans 12 cas. La firme signale **5 grossesses traitées en monothérapie**. Sur ces 5 cas, notons 4 cas sans information et **un cas relatant la naissance d'un enfant avec une double fente labiopalatine et une hypoplasie hypophysaire** (rapporté par l'Afssaps) : *a priori* le même cas que celui enregistré dans la BNPV et vraisemblable doublon également avec un autre cas rapporté dans la MAH Safety Database (rapporté par un professionnel de santé). L'enfant a été exposé à l'éthosuximide, 750 mg/j, « probablement » jusqu'à 10 SA. Dans le line listing du labo, citons le cas d'un enfant exposé

⁷ Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

à l'éthosuximide en monothérapie « possiblement » tout au long de la grossesse, sans malformation mais présentant un TDAH. Notons que la firme retrouve 10 cas de malformations congénitales rapportés en rétrospectif, avec dans 7 cas une exposition au 1^{er} trimestre ou toute la grossesse. Sont rapportées 4 cas de sténose du pylore, mais dans 3 cas, le fœtus était exposé à une polythérapie antiépileptique (éthosuximide, topiramate et valproate).

North American AED Pregnancy Registry

Ce registre recueille des données sur les femmes enceintes exposées aux antiépileptiques (9800 femmes à ce jour et 587 témoins), dans des conditions méthodologiques peu développées ici. Il est émis un rapport annuel à partir de ce registre. La firme rapporte 9 cas de grossesses exposées en monothérapie, sans anomalie congénitale, mais sans autre précision.

▪ **Données issues de Terappel**

La base de données compte **12 cas de grossesses exposées à l'éthosuximide** au moins au 1^{er} trimestre, 6 suivies en prospectif, 3 en rétrospectif et 3 d'évolution inconnue. Sur ces 12 grossesses, **5 ont été exposées en monothérapie** et 7 en polythérapie (le plus souvent au phénobarbital). Les issues des grossesses en monothérapies sont **3 naissances à terme sans malformation**, sans pathologie néonatale même lorsque le traitement a été poursuivi au 3^{ème} trimestre (2 grossesses suivies en prospectif et 1 en rétrospectif) et **2 issues inconnues**. A titre indicatif, sur le total des grossesses exposées, on compte 8 naissances sans malformations, 1 IVG et 3 issues inconnues.

▪ **Données issues de la BNPV**

La base compte deux cas de grossesses exposées à l'éthosuximide, dans un cas une polythérapie avec du valproate. Dans le deuxième cas, la mère épileptique a été traitée en monothérapie **jusqu'à 10 SA par de l'éthosuximide seul** (750 mg/j), remplacé par la suite par du diazépam jusqu'à l'accouchement. L'enfant présentait à la naissance une double fente labiopalatine, un colobome du nerf optique gauche et une hypoplasie antéhypophysaire avec déficit sévère en hormone de croissance.

▪ **Données issues de Vigilyse®**

Dans Vigilyse®, à titre indicatif, nous avons retrouvé 21 cas de grossesses exposées à l'éthosuximide, dont **1 cas de grossesse exposée en monothérapie** (USA), pour lequel il est juste signalé une thrombocytonie, vraisemblablement maternelle, dont l'issue n'est pas précisée.

3.3.3 Relation dose-effet

Chez l'adulte, la posologie efficace se situe à 20 mg/kg/jour soit 30 ml de sirop (1,5 g). La posologie maximale est de 2 g par jour (40 ml de sirop). Chez l'enfant, la posologie efficace varie entre 20 et 30 mg/kg/jour, et la posologie maximale est 1 g par jour. Si une posologie plus importante était nécessaire, elle nécessiterait une surveillance médicale stricte et l'étude des taux plasmatiques.

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier de données concernant la relation entre la dose d'éthosuximide et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero*.

3.4 Troubles neuro-développementaux

Dans la base de données du laboratoire comportant des déclarations spontanées, des données d'études cliniques et de la littérature, il est rapporté le cas d'un enfant exposé à l'éthosuximide en monothérapie « possiblement » tout au long de la grossesse, sans malformation mais présentant un TDAH. Est également rapporté le cas d'un enfant exposé *in utero* à l'éthosuximide présentant des malformations multiples et un retard neuro-développemental, mais avec une co-exposition au valproate.

[Dean et al., 2002](#) ont réalisé une étude de cohorte à partir de données écossaises, recueillies en rétrospectif entre 1976 et 2000 à l'Aberdeen Maternity Hospital, pour 261 grossesses exposées à un antiépileptique au 1^{er} trimestre, 210 en monothérapie et 51 en polythérapie. Les 261 grossesses ont abouti à 255 naissances d'enfants vivants, 3 IMG pour malformations et 3 morts fœtales. **Quatre grossesses ont été exposées à l'éthosuximide, dont 2 naissances. Il est rapporté 1 cas de retard du développement à un âge supérieur à 21 mois.** Il n'est pas précisé s'il s'agissait d'expositions en mono ou polythérapie.

3.5 Contraception

L'éthosuximide n'est pas inducteur enzymatique du cytochrome P450. Nous n'avons pas identifié d'informations sur des interactions avec les contraceptifs hormonaux. Le RCP ne comporte pas de données à ce sujet.

4 Felbamate

Le felbamate est un carbamate, dont la structure est proche du mépromabate. Le felbamate n'est pas indiqué comme traitement antiépileptique de première intention mais dans une forme particulière d'épilepsie qu'est le syndrome de Lennox-Gastaut, à partir de l'âge de 4 ans. Le mécanisme d'action du felbamate est mal connu, il n'agit qu'à doses élevées, ce qui laisse supposer qu'il n'a pas une forte affinité pour un type donné de récepteur. Son utilisation est très limitée du fait de son indication et des effets indésirables graves auxquels il expose, notamment hématologiques (aplasie médullaire), hépatiques (insuffisance hépatique aiguë) et accidents sévères d'hypersensibilité.

4.1 Données animales

▪ **Données issues du RCP (Taloxa®)**

Les études conduites chez le rat et le lapin ont montré que le felbamate n'était pas toxique pour la reproduction, était dénué de pouvoir tératogène et demeurerait sans effet sur la parturition et la lactation.

▪ **Données additionnelles**

Briggs G donne des informations issues du Laboratoire (*Wallace Laboratories, 2000*). Le felbamate n'est pas tératogène chez le rat et le lapin à des doses jusqu'à 13,9 fois et 4,2 fois respectivement la dose humaine journalière calculée sur le poids corporel, ou 3 fois et < 2 fois, la dose en clinique humaine calculée sur la surface corporelle. Chez le rat, cependant, on note une diminution du poids des petits et une augmentation de la mortalité de la descendance au cours de la lactation. La cause des décès n'est pas connue. La dose sans effet était de 3,9 fois la dose humaine basée sur le poids corporel (1,5 fois la dose calculée sur la surface corporelle).

4.2 Données pharmacocinétiques

Le felbamate traverse le placenta chez le rat sans accumulation mise en évidence, dans aucun tissu. Le passage placentaire dans l'espèce humaine n'est pas décrit mais il est attendu au vu du faible poids moléculaire (238 g/mol) (Adusumalli, 1991).

4.3 Risque malformatif

4.3.1 Littérature scientifique

A noter que la firme fournit des références bibliographiques qui ne concernent pas des expositions au felbamate mais des données générales sur la prévalence des malformations congénitales et des fausses-couches spontanées dans la population générale.

▪ **Essais cliniques**

[Morrell et al., 1996](#). Une étude « bilan » sur les antiépileptiques récemment (1996) autorisés aux Etats-Unis. L'auteur cite **10 cas de grossesses exposées au felbamate** lors d'essais cliniques. Nous n'avons **pas de précisions sur les conditions d'exposition**. Les issues sont les suivantes : 1 avortement spontané, 2 IMG (sans précisions), 7 naissances d'enfants sans anomalies.

▪ **Etudes prospectives**

[Tomson et al., 2018](#). Registre International (*International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy EURAP*). Registre collectant de façon prospective les données de 42 pays (plus de 700 médecins participants) entre 1999 et 2016. Les données ont été recueillies avant l'issue de grossesse, en post accouchement et 1 an après. **Trois grossesses exposées au felbamate en monothérapie sont rapportées, avec absence de malformations**. Pas d'autres précisions sur ces grossesses (posologie...).

4.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire titulaire de l'AMM, à savoir MSD France a fourni une revue cumulative des cas enregistrés dans sa base globale de données de pharmacovigilance, et cela jusqu'au 01 septembre 2015. La requête a été réalisée à partir du SMQ (Standardised MedDRA Query) pregnancy and neonatal topics, incluant : congenital, familial, and genetic disorders, fetal and neonatal disorders, normal pregnancy conditions and outcomes, pregnancy, labor, and delivery complications and risk factors, and termination of pregnancy and risk of abortion.

De surcroît, indépendamment des données fournies par le laboratoire, une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015⁸, et une requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (depuis sa création jusqu'en juin 2016) ont été réalisées.

▪ **Données de la base de données du laboratoire**

Des cas de grossesses exposées issus de la base de données Merck (Merck Adverse Event Reporting and Review System) entre la date de mise sur le marché de la molécule (29/07/1993) et 01/09/2015 : au total 14 cas de déclaration établies par des professionnels de santé, 1 cas prospectif et 13 rétrospectifs. Seuls 10 cas rétrospectifs ont été retenus, les 4 autres (1 prospectif et 3 rétrospectifs) n'étant pas retenus pour manque d'informations, notamment sur le devenir des grossesses. Sur ces 10 grossesses : 6 ont été exposées à une polythérapie antiépileptique et les données ne sont donc pas interprétables. **Pour les quatre grossesses en monothérapie**, la firme donne les informations suivantes :

- une grossesse exposée au felbamate (1600 mg/j), avec la naissance (terme non précisé) d'un enfant porteur d'une anomalie chromosomique (translocation 8-12) et présentant un retard du développement ;
- une grossesse exposée au felbamate (4000 mg/j), terminée par une IMG en raison de la découverte d'une anencéphalie ;
- une grossesse exposée au felbamate (posologie non communiquée) compliquée d'un décollement placentaire à 37 SA et accouchement d'un enfant mort-né
- une grossesse exposée au felbamate (posologie non communiquée), terminée par une IVG

NB : citons parmi les quatre grossesses non retenues par la firme, le cas d'une grossesse exposées en monothérapie et dont l'échographie à 32 SA révélait une hyperactivité fœtale et une tachycardie. Pas d'autre information.

▪ **Données issues de Terappel et de la base nationale de Pharmacovigilance**

Les bases de données de pharmacovigilance (Terappel®, Base Nationale de Pharmacovigilance) ne comportent pas de cas d'expositions au cours de la grossesse.

▪ **Données issues de Vigilyse®**

Dans Vigilyse®, sont retrouvés 13 cas de grossesses exposées au felbamate dont **5 cas de grossesses exposées en monothérapie au felbamate**, dont les issues sont 3 avortements (1 cas d'infection), une naissance d'un enfant avec des manifestations néonatales (sédation, hypotonie, difficultés de succion) et un cas de détresse fœtale (issue de la grossesse non précisée).

4.3.3 Relation dose-effet

Posologie chez l'adulte et l'adolescent à partir de 14 ans. La posologie initiale recommandée pour le felbamate est de 600 mg à 1 200 mg/jour, administrée en 2 ou 3 prises. Chez les patients déjà traités par carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, et/ou acide valproïque, la posologie de ces produits doit être réduite de 20 % à 30 % lors de l'introduction du felbamate. La posologie quotidienne du felbamate peut alors être augmentée par paliers de 600 à 1 200 mg à intervalles d'environ une semaine, jusqu'à un maximum de 3 600 mg/jour administrés en 3 à 4 prises. Une adaptation des doses de carbamazépine, de phénytoïne, de phénobarbital, et d'acide valproïque peut être nécessaire en fonction de l'augmentation de la posologie du felbamate.

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier de données concernant la relation entre la dose de felbamate et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero*.

4.4 **Troubles neuro-développementaux**

Les données issues de la base de pharmacovigilance du laboratoire rapportent :

- le cas d'un enfant exposé au felbamate tout au long de la grossesse, présentant un retard du développement à l'âge de 24 mois, avec une translocation des chromosomes 8 et 12.
- un cas de retard de développement chez un enfant exposé *in utero* à une polythérapie antiépileptique incluant le valproate (le felbamate ayant été remplacé par de la carbamazépine après le 2^{ème} mois de grossesse). A noter que l'épilepsie maternelle était mal équilibrée au cours de la grossesse (20 crises par mois).

⁸ Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

4.5 Contraception

Le felbamate est un substrat du CYP3A4 et du CYP2E1. Le RCP précise que l'inhibition de ces voies mineures n'a pas de conséquence pharmacocinétique attendue. Cependant, le RCP indique aussi que le felbamate réduit l'ASC du gestodène et de l'éthinylestradiol de 42% et de 13% respectivement chez les femmes traitées par un contraceptif oral combiné faiblement dosé. Les données de la littérature évoquent un léger effet inducteur enzymatique du felbamate (*Radakovic et al., 2012 ; Reddy, 2010*). L'effet du felbamate induirait notamment le métabolisme des progestatifs/ (*Harden, 2006*). Notons que le mépromabate, proche structurellement, est un inducteur enzymatique responsable d'une diminution de l'action des contraceptifs oraux. Au vu de ces données, il apparaît souhaitable qu'un autre mode de contraception non hormonale soit proposé aux patientes traitées par felbamate.

5 Gabapentine

5.1 Données animales

▪ **Données issues du RCP (Neurontin®)**

La gabapentine n'a pas augmenté l'incidence de malformations, par rapport aux témoins, dans la descendance des souris, des rats ou des lapins traités à des doses allant jusqu'à respectivement 50, 30 et 25 fois la dose quotidienne humaine de 3600 mg (respectivement quatre, cinq ou huit fois la dose quotidienne humaine exprimée en mg/m²). La gabapentine a induit un retard d'ossification au niveau du crâne, des vertèbres, des pattes avant et des pattes arrière chez les rongeurs, indiquant un retard de croissance fœtale. Ces effets sont survenus chez des souris gravides ayant reçu des doses orales de 1000 ou 3000 mg/kg/jour au cours de l'organogenèse et chez des rates ayant reçu 500, 1000 ou 2000 mg/kg avant et pendant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses correspondent à environ 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg exprimée en mg/m².

Aucun effet n'a été observé chez des souris gravides ayant reçu 500 mg/kg/jour (environ 1/2 de la dose quotidienne humaine exprimée en mg/m²). Une augmentation de l'incidence d'hydro-uretères et/ou d'hydronéphrose a été observée chez des rats traités par 2000 mg/kg/jour dans une étude de la fertilité et de la reproduction générale, par 1500 mg/kg/jour dans une étude de tératologie et par 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour dans une étude périnatale et postnatale. La signification de ces observations n'est pas connue, mais elles ont été associées à un retard de développement. Ces doses représentent également environ 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg exprimée en mg/m².

Dans une étude de tératologie chez le lapin, une augmentation de l'incidence des pertes fœtales post-implantatoires a été observée à des doses de 60, 300 et 1500 mg/kg/jour administrées au cours de l'organogenèse. Ces doses représentent environ 1/4 à 8 fois la dose quotidienne humaine de 3600 mg exprimée en mg/m².

▪ **Données additionnelles**

Contrairement aux données de la firme, une étude publiée en 1994 ne retrouve pas d'effets toxiques à doses maternelles comparables (Petrere *et al.*, 1994).

5.2 Données pharmacocinétiques

L'étude d'Ohman *et al.*, 2005 conduite chez 6 patientes montre que la gabapentine traverse la placenta (probablement par transport actif), avec une accumulation chez le fœtus, aboutissant à des concentrations néonatales proches du double de celles de la mère. D'autre part, les nouveau-nés semblent avoir une moindre capacité d'élimination que les adultes.

5.3 Risque malformatif

5.3.1 Littérature scientifique

▪ **Etudes prospectives**

Morrow *et al.*, 2006. Registres du Royaume-Uni et Irlande (UK epilepsy and Pregnancy registry UKEPR). Il s'agit de 2 registres des grossesses de femmes exposées aux antiépileptiques (entre 1996 et 2008), de même méthodologie, ayant fusionné. Les données sont prospectives, recueillies à 2 moments (à l'inclusion avant issue de grossesse et 3 mois après accouchement). Le registre inclut des femmes exposées dès le 1^{er} trimestre aux antiépileptiques en mono- ou polythérapie.

→ **1 malformation majeure (non précisée) a été rapportée sur 31 grossesses** (suivies de façon prospective) de femmes exposées à la gabapentine en monothérapie au cours du 1^{er} trimestre (soit 3,2 %).

Tomson *et al.*, 2018 (Registre EURAP). Registre international, observationnel et prospectif lancé en 1999 en Suède et en Italie et recueillant actuellement des données issues de 42 pays (Europe, Australie, Asie, Amérique du Sud et Afrique). Ce registre ne restreint pas l'inclusion sur l'indication du traitement antiépileptique. Sur la période d'étude (1999 – 2016), les 7555 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse à une monothérapie antiépileptique ont conduit à 7275 nouveau-nés vivants, 43 morts périnatales et 37 interruptions thérapeutiques de grossesses en raison d'anomalies fœtales. **Parmi les 36 femmes enceintes exposées à la gabapentine en monothérapie, un cas de malformation majeure a été rapporté, soit 2,8 % (0,5 % - 14,2 %).**

Hernandez-Diaz *et al.*, 2012. Registre Nord-Américain (North American antiepileptic drug Pregnancy Registry NAAED). Il s'agit d'un registre prospectif des grossesses de femmes sous antiépileptiques (inclues entre 1997 et 2011). Les données de consommation de médicaments ont été obtenues par

questionnaires téléphoniques à l'inclusion, à 7 mois de grossesse et après accouchement. Les dossiers médicaux ont également été consultés pour les données cliniques concernant les enfants.

→ **Une malformation a été recensée sur 145 naissances (0,7 %) d'enfants exposés *in utero* à la gabapentine en monothérapie.**

[Guttuso et al., 2010](#) ont conduit une étude pilote sur l'utilisation de la gabapentine dans l'*hyperemesis gravidarum* (protocole approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA pour *Food and Drug Administration*)). Les patientes ont été recrutées entre mars 2008 et mars 2009, avant la 20^{ème} semaine de grossesse. La gabapentine a été initiée à 300 mg deux fois par jour, avec la possibilité d'augmenter de 300 mg par jour, avec une dose maximale de 3600 mg/jour). Après 14 jours de traitement, la gabapentine est arrêtée 2 jours puis reprise et continuée si nécessaire pendant le reste de la grossesse. Le but étant de maintenir les patientes à la posologie minimale et pour la plus courte période possible. L'âge gestationnel moyen à l'inclusion est de 8 semaines. Les 7 patientes incluses ont reçu une dose maximale moyenne de 1843 mg/jour (1200 – 3000 mg/jour) et l'âge gestationnel médian auquel les femmes ont pu stopper leur traitement est de 21 semaines de grossesses (10 – 25 semaines). **Parmi les 7 nouveau-nés, 2 cas de malformations ont été observés** : 1 concernant la moelle épinière et 1 hydronéphrose, chez des patientes ayant débuté le traitement, respectivement à 8 et 9 semaines de grossesse.

[Fujii et al., 2013](#) ont conduit une étude prospective multicentrique à partir des données des centres d'information sur les composés tératogènes et des centres régionaux de pharmacovigilance (2 centres au Canada, 1 centre en France, 1 centre en Italie, 1 centre en Angleterre et 1 centre en Corée). Lorsqu'une femme enceinte contacte un de ces centres (généralement entre 5 et 8 semaines de grossesse), un questionnaire standardisé est complété, puis l'équipe du centre la recontacte approximativement entre 2 et 3 mois après l'accouchement afin d'obtenir l'issue de la grossesse (avec vérification, dans certains centres, auprès du pédiatre de l'enfant). Pour chaque patiente exposée à la gabapentine, un témoin issu du même centre a été recruté parmi les femmes non exposées à des substances tératogènes. Les auteurs ont comparé 223 enfants exposés *in utero* à la gabapentine à 223 témoins. Le groupe témoin a été apparié sur l'âge maternel (± 2 ans), la consommation d'alcool, le tabagisme et l'âge gestationnel lors de l'appel (± 2 semaines). Les issues des 223 grossesses exposées à la gabapentine, sont les suivantes : 170 naissances vivantes, 22 avortements spontanés, 29 avortements thérapeutiques et 2 morts nés. Il y a eu plus d'interruptions volontaires de grossesse (sans précision sur les raisons) et plus d'admissions en néonatalogie dans le groupe « exposé ». Il convient de noter que 2 cas de syndromes de sevrage ont été décrits, avec une exposition concomitante à d'autres substances susceptibles de provoquer des syndromes de sevrage. Au vu des observations néonatales, les auteurs préconisent la mise en œuvre d'une surveillance néonatale en cas d'exposition à la gabapentine en fin de grossesse. **Parmi les 170 naissances vivantes « exposées », 7 malformations (4,1 %) sont rapportées (mono- et polythérapie) versus 5 parmi les 201 naissances vivantes du groupe témoin (2,5 %)**, la différence n'étant pas statistiquement significative ($p = 0,555$). Les 7 malformations rapportées dans le groupe « exposé » consistaient en : 2 anomalies du septum ventriculaire (dont 1 avec co-exposition à la carbamazépine), 1 anomalie du septum ventriculaire + anencéphalie (avec co-exposition au baclofène), 1 sténose du pylore, 1 cas de pieds bots, 1 cryptorchidie, 1 macrocéphalie + rétrognathisme + cutis marmorata). Aucun cas de malformation n'a été observé chez les 36 femmes enceintes exposées uniquement à la gabapentine. Les auteurs précisent que cette étude a une puissance permettant d'écarter un risque de malformations multiplié par 3,5.

[Vajda et al., 2014](#) (Registre Australien). Registre observationnel, prospectif fondé en 1998 incluant des femmes traitées par antiépileptiques, quelle que soit l'indication. Les patientes qui n'ont pas été exposées à un antiépileptique au 1^{er} trimestre étaient incluses dans un groupe témoin. Sur la période d'étude (1998 - 2013) et après exclusion des grossesses ayant conduit à un avortement spontané, 1725 grossesses ont été colligées, parmi lesquelles 153 non exposées à des antiépileptiques au 1^{er} trimestre. **Parmi les 14 grossesses exposées à la gabapentine en monothérapie au moins au 1^{er} trimestre de grossesse, aucun cas de malformation majeure n'est rapporté.** A noter que les données de ce registre sont incluses dans le registre EURAP.

▪ Etudes rétrospectives

[Wilton et Shakir, 2002](#) ont conduit une étude de pharmacovigilance (concernant tous les effets indésirables), basée sur les données de surveillance en post-commercialisation (Prescription Event Monitoring - surveillance des événements liés aux prescriptions). Cette étude a été initiée en 1993, en Angleterre, peu après la commercialisation de la gabapentine et a consisté en l'envoi d'un questionnaire à chaque médecin prescrivait de la gabapentine pour la 1^{re} fois ; le questionnaire étant envoyé au médecin prescripteur dans les 6 mois suivants sa prescription. La cohorte est alors constituée des

patients pour lesquels le médecin prescripteur a retourné le questionnaire. Des questionnaires complémentaires spécifiques ont été envoyés afin de connaître les issues de grossesse. Sur la période d'étude (1993 – 1995), 5285 questionnaires ont été envoyés (5285 patients identifiés), parmi lesquels 3508 ont été retournés (66,4 %), parmi lesquels 408 ont été considérés comme nuls. Au final, l'étude porte donc sur 3100 patients. Les auteurs rapportent la survenue de 19 grossesses (17 patientes), parmi lesquelles 17 grossesses exposées à la gabapentine au 1^{er} trimestre. Les issues de grossesses sont les suivantes : 11 naissances vivantes (dont une prématurée), 2 avortements spontanés et 4 interruptions de grossesse. **Parmi les 11 naissances vivantes, aucun cas de malformation n'est rapporté** et les expositions ont été les suivantes :

- pendant toute la grossesse pour 9 grossesses et 2 arrêts de traitement, respectivement à 4 et 6 semaines de grossesse ;
- co-exposition à au moins un autre antiépileptique pour 10 grossesses (l'information n'étant pas connue pour la 11^e naissance).

[Montouris, 2003](#). Etude de registre Gabapentine et Grossesse. Les formulaires standardisés sont envoyés et complétés par des neurologues (adultes et pédiatriques) et des infirmières-sages-femmes. Les données sont recueillies à la fois prospectivement et rétrospectivement. L'étude est composée de 39 femmes ayant donné lieu à 48 grossesses (51 fœtus), parmi lesquelles 16 femmes (17 fœtus) exposées (à la conception) à la gabapentine en monothérapie ; 30 fœtus exposés à la gabapentine en polythérapie ; 2 fœtus exposés à la phénytoïne en monothérapie et 2 fœtus non exposés aux antiépileptiques. Les issues des 48 grossesses (51 fœtus) sont les suivantes : 44 naissances vivantes et 6 avortements spontanés et 1 avortement thérapeutique. Parmi les 44 naissances vivantes, sont rapportées :

- 10 naissances prématurées (dont 2 naissances de jumeaux),
- 2 malformations majeures : hypospadias (co-exposition avec du valproate) et une agénésie rénale unilatérale (gabapentine remplacée par le phénobarbital à la 16^{ème} semaine de grossesse)
- 1 malformation mineure : malformation du conduit auditif externe et excroissances de peau à l'angle de la mâchoire (co-exposition avec de la lamotrigine).

Aucune malformation n'est rapportée chez les 11 femmes exposées à la gabapentine en monothérapie pendant toute leur grossesse.

[Chambers et al., 2005](#) ([Résumé]) : étude rétrospective conduite à partir des appels au centre d'information sur la tératogénicité californien, jusqu'à janvier 2005. Parmi les enfants nés vivants des mères traitées (n = 30 mères, nombre d'enfants nés vivants non précisé) par gabapentine seule (sans précision sur le trimestre d'exposition), il est rapporté un cas de malformation majeure (sténose du pylore avec clinodactylie et épicanthus). De plus, parmi les 13 enfants exposés *in utero* à la gabapentine, examinés par des morphologistes (en aveugle de l'exposition), 2 ont présenté des signes de dysmorphie, parmi lesquels un co-exposé à la carbamazépine.

[Fuzier et al., 2013](#) ont décrit les cas d'effets indésirables de la gabapentine et prégabaline enregistrés dans la Base Nationale française de Pharmacovigilance entre 1995 et 2009. Neuf cas d'effet indésirable avec gabapentine sont survenus chez des femmes enceintes :

- 2 cas de polymalformation ayant conduit au décès de l'enfant à J1 pour le premier (enfant exposé *in utero* également à l'acide valproïque) et à J3 pour le second.
- 4 IMG pour polymalformation (avec dans 1 cas une co-prescription d'acide valproïque et dans 1 autre de carbamazépine)
- 2 morts *in utero* (dans 1 cas co-prescription de topiramate)
- 1 fausse couche spontanée.

[Kallen et al., 2013](#). Registres Suédois. Croisement des données du registre des naissances Suédois et des données de prescriptions de médicaments (base de données de prescriptions) pendant la grossesse. C'est un registre rétrospectif incluant des enfants nés entre 1996 et 2011.

→ 143 enfants exposés *in utero* à la gabapentine, **dont 119 en monothérapie parmi lesquels 2 cas de malformations qualifiées de « relativement sévères »** par les auteurs ont été rapportés (soit 1,7 %).

[Mølgaard-Nielsen et al., 2011](#). Registres Danois. Croisement des données du registre des naissances Danois (1996 à 2008) et des données de prescriptions de médicaments (base de données de prescriptions) pendant la grossesse. C'est un registre rétrospectif.

→ **59 naissances d'enfants de mère exposée au cours du 1^{er} trimestre de grossesse à la gabapentine (en mono- ou polythérapie) avec 1 cas de malformation (non précisée) soit 1,7 %.**

[Veiby et al., 2014](#). Registre Norvégien. Données obtenues à partir du registre des naissances Norvégien. Les données d'exposition ont été recueillies en rétrospectif au moment de l'accouchement.

→ **39 femmes exposées à la gabapentine** (entre 2009 et 2014), parmi lesquelles un nombre non précisé de grossesses exposées en monothérapie, **sans cas de malformation rapporté**.

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 monothérapie (N=372) et les enfants nés de grossesses non exposées ([ANSM/CNAM 2017](#)).

Tableau 19 : Résumé des études relatives au risque malformatif de la gabapentine

Etude	Méthodologie	Population cible				Population contrôle	Commentaire	Types de malformations
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformations majeures	% de malformations majeures (IC 95%)	Estimation de risque			
ETUDES PROSPECTIVES								
Morrow <i>et al.</i> , 2006 (Registre UKEPR)	UK - Irlande (1996-2005) (Prospectif)	31	1	3,2 % (0,6 – 16,2)	1,76 (0,22 – 14,19)	Groupe traité par carbamazépine	OR ajusté sur l'âge à l'accouchement, la parité de la mère, les antécédents familiaux de malformations, l'utilisation péri-conceptionnel d'acide folique et le sexe de l'enfant	
Guttuso <i>et al.</i> , 2010	USA (2008 – 2009) (Prospectif)	7	2	28,6 %	/	/	Age gestationnel moyen à l'inclusion : 8 semaines. Dose maximale moyenne : 1843 mg/jour (1200 – 3000 mg/jour). Age gestationnel médian auquel les femmes ont pu stopper leur traitement : 21 semaines de grossesses (10 – 25 semaines).	- 1 de la moelle épinière - 1 hydronéphrose
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP)	42 pays (1999 – 2016) (Prospectif)	36	1	2,8 % (0,5 – 14,2)	nc	Groupe traité par lamotrigine		
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED)	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	145	1	0,7 % (0,02 – 3,8)	0,3 (0,05 – 2,5)	Groupe traité par lamotrigine	RR = 0,6 (0,07-5,2) / groupe non épileptique non traité	
Cassina <i>et al.</i> , 2013 Cohorte	Italie (2000 - 2008) (Prospectif)	nr	2	nr				- 1 spina bifida ; - 1 tétralogie de Fallot
Fujii <i>et al.</i> , 2013	Canada, France, Italie, Angleterre et Corée (?) (Prospectif)	36	0	0 %				
		170**	7**	4,1 %**	Différence non SS (2,5% ; p = 0,555)	223 grossesses non exposées appariées.	- 170 naissances vivantes, 22 avortements spontanés, 29 avortements thérapeutiques et 2 morts nés. - Augmentation SS d'avortements thérapeutiques, de faible poids à la naissance, de prématurité - Diminution SS du poids et de l'âge gestationnel à la naissance - Augmentation SS de troubles néonataux (exposition fin de grossesse) - 2 cas de syndromes de sevrage (avec une exposition concomitante à d'autres substances	- 2 communications interventriculaires - 1 anencéphalie - 1 macrocéphalie, microrétrognathie, cutis marmorata - 1 sténose du pylore - 1 pied bot - 1 cryptorchidie

Etude	Méthodologie	Population cible				Population contrôle	Commentaire	Types de malformations
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformations majeures	% de malformations majeures (IC 95%)	Estimation de risque			
							susceptibles de provoquer des syndromes de sevrage) - Appariement sur l'âge maternel (± 2 ans), la consommation d'alcool, le tabagisme et l'âge gestationnel lors de l'appel (± 2 semaines).	
Vajda <i>et al.</i> , 2014 (Registre Epilepsie Australien)	Australie (1998-2013) (Prospectif)	14	0	0%	Nc	Groupe épileptique non traité	Une partie de ces données sont incluses dans le registre EURAP (Tomson <i>et al.</i> , 2011)	
ETUDES RETROSPECTIVES								
Wilton et Shakir, 2002 Cohorte	Angleterre (1993 – 1995) (Rétrospectif)	11**	0**	0 %**	/	/	17 grossesses exposées : - 11 naissances vivantes (dont une prématurée) - 2 avortements spontanés - 4 interruptions de grossesse Co-exposition à au moins un autre antiépileptique pour 10 grossesses	
Dean <i>et al.</i> , 2002 Cohorte	Ecosse (1976 et 2000) (Rétrospectif)	1	0	0%		Groupe épileptique non traité	Groupe épileptique non traité (58 % épilepsie développée après la naissance)	
Montouris, 2003 Registre	? (?) (Prospectif / rétrospectif)	11	0	0 %	/	/		
		44**	2**	4,5 %	/	/	La malformation rénale, avec exposition à la gabapentine jusqu'à la 16 ^{ème} semaine de grossesse pourrait être attribuée à la gabapentine. 48 grossesses (51 fœtus) : - 44 naissances vivantes - 6 avortements spontanés - 1 avortement thérapeutique	2 malformations majeures : - 1 hypospadias (co-exposition valproate) - 1 agénésie rénale (gabapentine remplacée par le phénobarbital à la 16 ^{ème} semaine de grossesse) 1 malformation mineure : du conduit auditif externe et excroissance de peau à l'angle de la mâchoire (co-exposition lamotrigine).

Etude	Méthodologie	Population cible				Population contrôle	Commentaire	Types de malformations
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformations majeures	% de malformations majeures (IC 95%)	Estimation de risque			
Chambers <i>et al.</i> , 2005 ([Résumé]) (Centre d'informations sur la tératogénicité)	USA (jusqu'à janvier 2005) (Rétrospectif)	30 (nombre d'enfants nés vivants non précisé)	1	/			Parmi les 13 enfants exposés <i>in utero</i> à la gabapentine, examinés par des morphologistes (en aveugle de l'exposition), 2 ont présenté des signes de dysmorphie, parmi lesquels un co-exposé à la carbamazépine.	1 sténose du pylore avec clinodactylie et épicanthus
Mawer <i>et al.</i> , 2010 Cohorte	UK (2000 - 2006) (Rétrospectif)	2	0	0%	Nc	Groupe non épileptique apparié	Appariement sur l'âge maternel (tranche de 5 ans), la parité, le district de résidence et l'emploi	
Moolgard Nielsen <i>et al.</i> , 2011 (Registres danois)	Danemark (1996 - 2008) (Rétrospectif)	59**	1**	1,7%**	0,53 (0,07 – 3,85)**	Groupe non traité	Prévalence OR ajustés sur l'utilisation d'antiépileptique de l'ancienne génération au cours du 1 ^o trimestre et sur le diagnostic de l'épilepsie avant le 2 nd trimestre. Aucune différence statistiquement significative n'est rapportée pour les 5 antiépileptiques étudiés	1 septum cardiaque et autre malformation cardiaque
Fuzier <i>et al.</i> , 2013 (Données de PV)	France (1995 - 2009) (Rétrospectif)	/	6**	/			Neuf cas d'effet indésirable avec gabapentine sont survenus chez des femmes enceintes : - 2 cas de polymalformation ayant conduit au décès de l'enfant à J1 pour le premier (enfant exposé <i>in utero</i> également à l'acide valproïque) et à J3 pour le second. - 4 IMG pour polymalformation (avec dans 1 cas une co-prescription d'acide valproïque et dans 1 autre de carbamazépine) - 2 morts <i>in utero</i> (dans 1 cas co-prescription de topiramate) - 1 fausse couche spontanée.	
Kallen <i>et al.</i> , 2013 (Registres Suédois)	Suède (1996-2011) (Rétrospectif)	119	2	1,7 %				
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre des naissances norvégien)	Norvège (1999 – 2011) (Rétrospectif)	39**	0**	0**	nc	Groupe non épileptique non traité	OR ajustés sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme, la supplémentation en folate et les pathologies maternelles chroniques (autre que l'épilepsie). Risque de récurrence.	(Nombre de grossesses en monothérapie non précisé)

Etude	Méthodologie	Population cible				Population contrôle	Commentaire	Types de malformations
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformations majeures	% de malformations majeures (IC 95%)	Estimation de risque			
ANSM/CNAM (2017)	France (2011 - 2015) (Rétrospectif)	372	2	0,53%	0,5 (0,1-2)	Groupe non épileptique non traité		

** : mono- et polythérapie ; Nc : non calculable ; PV : pharmacovigilance ; SS : statistiquement significatif

▪ **Types de malformations observées :**

Monothérapie : parmi les études disponibles, 6 cas de malformations chez des nouveau-nés exposés *in utero* à la gabapentine en monothérapie ont été identifiés ([Chambers et al., 2005](#) ; [Morrow et al., 2006](#) ; [Guttuso et al., 2010](#) ; [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) ; [Cassina et al., 2013](#)), donc 4 sont décrites. De surcroît que dans l'étude de [Montouris, 2003](#), le cas d'agénésie rénale est classé comme faisant suite à une exposition en polythérapie, mais correspond à une modification de traitement en cours de grossesse, avec le remplacement de la gabapentine par le phénobarbital à la 16^{ème} semaine de grossesse, ainsi ce cas peut être considéré comme une exposition à la gabapentine seule au 1^{er} trimestre de grossesse. Ainsi, les 6 cas de malformation décrits dans la littérature après exposition *in utero* à la gabapentine sont :

- 2 anomalies SNC (1 anomalie de la moelle épinière, 1 spina bifida)
- 2 anomalies rénales (1 hydronéphrose, 1 agénésie rénale)
- 1 anomalie cardiaque (tétralogie de Fallot)
- 1 polymalformation (sténose du pylore avec clinodactylie et épicanthus)

Mono- et polythérapie : en considérant les expositions en mono- et polythérapie, 11 cas supplémentaires de malformations ont été observés, avec la description de 8 d'entre elles :

- 3 présentent des facteurs de risque connus en termes de co-exposition :
 - o 1 hypospadias cas avec co-exposition au valproate (Montouris, 2003 – 2nd cas de cette étude mentionné ci-dessus) ;
 - o 1 communication interventriculaire ([Fujii et al., 2003](#)) avec co-exposition à la carbamazépine, diazépam
 - o 1 anencéphalie ([Fujii et al., 2003](#)) avec co-exposition au baclofène
- 5 ne présentant pas des facteurs de risque connus en termes de co-exposition :
 - o 1 communication interventriculaire ([Fujii et al., 2003](#)) avec co-exposition à l'alprazolam, lévothyroxine, oxybutynine, paracétamol, codéine
 - o 1 macrocéphalie, microrétrognathie, cutis marmorata ([Fujii et al., 2003](#)) avec co-exposition au clobazam ;
 - o 1 sténose du pylore ([Fujii et al., 2003](#)) avec co-exposition au tétrazepam, morphine, paracétamol ;
 - o 1 pied bot ([Fujii et al., 2003](#)) avec co-exposition au bromazépam, venlafaxine
 - o 1 cryptorchidie ([Fujii et al., 2003](#)) avec co-exposition à l'acénocoumarol (jusqu'à 6 semaines d'aménorrhée), cotrimoxazole, hydrocortisone, ceftriaxone, héparine pendant toute la grossesse.

5.3.2 Données de pharmacovigilance

Les laboratoires titulaires de l'AMM ont fourni une revue cumulative des cas enregistrés dans leur base globale de données de pharmacovigilance, et cela jusqu'au 01 septembre 2015. La requête du laboratoire Princeps a été réalisée sur le SMQ (Standardised MedDRA Queries) : Congenital, familial and genetic disorders, Foetal disorders, Functional lactation disorders, Lactation related topics (incl neonatal exposure through breast milk), Neonatal disorders, Neonatal exposures via breast milk, Pregnancy, labour and delivery complications and risk factors (excl abortions and stillbirth) and Termination of pregnancy and risk of abortion.

De surcroît, indépendamment des données fournies par le laboratoire, une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015⁹.

▪ **Données issues des bases de données des laboratoires**

Les données des firmes sont difficiles à analyser. En effet, elles rapportent souvent, les cas de la littérature, les cas notifiés spontanément et ceux transmis par les autorités de santé de façon regroupée. Chacune présente donc souvent les mêmes cas et il est difficile de savoir quels sont les doublons.

- **TEVA (Gabapentine Teva®)**

La firme rapporte 29 cas rétrospectifs de grossesses exposées à la gabapentine (8 cas de polymédication). Parmi les 21 cas en monothérapie, on note 3 fausses couches spontanées, 3 interruptions médicales de grossesse (IMG) pour malformations, 1 mort-né, 9 naissances d'enfants dont 5 avec malformations, 1 mort intra-utérine (MIU) avec malformation et 4 issues inconnues. Les 9 cas de malformations sont : anomalie du septum ventriculaire (2 cas), absence de voute crânienne, pieds

⁹ Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

bots (2 cas), hypospadias, microcéphalie, hydronéphrose avec MIU, anomalie des membres et du système nerveux central (SNC).

- **Alter (Gabapentine Alter[®])**

Six cas de mort intra-utérine dont 3 avec malformations ont été enregistrés (tous issus de la littérature scientifique : [Fuzier et al., 2013](#)). Les malformations étaient multiples :

- hypoplasie mâchoire, atrésie œsophagienne et dysmorphie faciale chez un fœtus exposé à gabapentine, alprazolam, dextropropoxyphène, clonazepam, paracétamol et paroxétine *in utero*.
- dysmorphie faciale, pieds bots, malformations des mains et hypoplasie pulmonaire chez un fœtus exposé à gabapentine et acide valproïque.
- omphalocèle, atrésie anale et malformation du SNC chez un fœtus exposé à gabapentine seule.

- **Arrows (Gabapentine Arrow[®])**

La firme rapporte 50 cas de grossesses de femmes exposées à la gabapentine (24 notifications spontanées, 21 cas de la littérature et 5 cas relevés lors d'essais cliniques). Sur les 50, 44 issues sont connues. Au total, 11 fausses couches spontanées, 3 interruptions de grossesse, 4 morts intra-utérines et 12 malformations sont mentionnées. Les différents types de malformations sont les suivants: anomalie du septum ventriculaire, hémangiome, absence de voute crânienne, coarctation de l'aorte, malformations multiples, atrésie œsophagienne, micrognathie, dysmorphie faciale, omphalocèle, atrésie anale, hernie diaphragmatique, hypoplasie pulmonaire, malformations mains.

- **Mylan (Gabapentine Mylan[®])**

Au total, 22 cas sont notifiés dont 3 fausses couches spontanées, 2 interruptions médicales de grossesse pour malformations, 1 mort intra-utérine et 16 cas de naissance d'enfants porteurs de malformations. Les malformations sont essentiellement musculosquelettiques et cardiovasculaires.

- **Pfizer (Gabapentine Pfizer[®], Neurontin[®])**

La firme rapporte 740 cas de grossesses (272 avec gabapentine en monothérapie) avec 328 issues connues : 179 enfants vivants (57 cas de malformations), 95 fausses couches spontanées (5 malformations), 24 interruptions de grossesse (14 cas de malformations), 3 morts intra-utérines (2 malformations), 10 mort-nés, 8 malformations avec issue non précisée, et 9 enfants décédés (4 malformations). Les malformations les plus fréquentes sont des anomalies du septum ventriculaire (n = 14), pieds bots (11), fentes palatines (7), malformations multiples (7) et hypospadias (5). **Sur les 272 cas de grossesses de femmes prenant la gabapentine en monothérapie, 82 issues sont connues avec 5 cas de malformations (non précisées).** Les données fournies par le laboratoire rapportent un nombre important de grossesses exposées à la gabapentine, dont 1/3 en monothérapie, parmi lesquelles seules 30% avec une issue connue. S'agissant majoritairement de données de notifications spontanées rétrospectives, la fréquence de malformations ne peut être calculée et les 5 cas de malformations après exposition en monothérapie n'étant pas précisées, il n'est pas possible de déterminer s'il existe ou non un profil malformatif. Par conséquent, il sera demandé au laboratoire des compléments.

- **Sandoz (Gabapentine Sandoz[®])**

La firme rapporte 45 cas de grossesses de femmes exposées à la gabapentine (22 notifications spontanées, 16 cas de la littérature et 7 cas relevés lors d'essais cliniques). Quinze cas de malformations ont été recueillis (14 en polythérapie) notamment des fentes labiopalatines, pieds bots, microcéphalie, malformations cardiovasculaires et des membres.

- **Sunpharma (Gabapentine Ranbaxy[®])**

La firme rapporte 5 fausses couches spontanées et 12 cas de malformations issus de notifications spontanées ou transmis par les autorités de santé. Les malformations décrites sont : anomalie du septum ventriculaire, hémangiome, pieds bots, malformations cardiovasculaires, microcéphalie, hydronéphrose, absence de voute crânienne, hypospadias, malformations des membres.

- **Zentiva (Gabapentine Zentiva[®])**

Vingt-neuf issues de grossesses sont rapportées. Trois cas sont prospectifs: 1 enfant normal, 2 cas de malformations. En rétrospectif, 3 fausses couches spontanées, 2 interruptions médicales de grossesse, 1 mort *in utero*, 8 naissances d'enfants sans malformation et 11 cas de malformations. Les 13 malformations rapportées sont : hémangiome, anomalie du septum ventriculaire, malformation multiple (hypospadias, anomalie septum atrial), fente palatine, fente labiopalatine, anomalie du septum atrial, pieds bots (2 cas), microcéphalie, hypospadias + anomalie du septum atrial + rétinopathie, pieds bots, anomalie du septum ventriculaire, craniosténose.

- **Biogaran (Gabapentine Biogaran°), Evolupharm (Gabapentine Evolugen°), IPCA (Gabapentine IPCA°), Zydus (Gabapentine Zydus°)**

Ces firmes n'ont rapporté aucun cas de grossesse de femmes exposées à gabapentine.

▪ **Données issues de Terappel**

Dans Terappel, 20 issues de grossesse de femmes exposées à la gabapentine ont été répertoriées, 15 prospectives et 5 rétrospectives. Parmi les 15 cas prospectifs, on note un cas de malformations (malformation du pied et membre + court) et un cas de persistance du canal artériel chez un enfant né à 29 SA. Sur les 5 cas rétrospectifs, aucun cas de malformation n'a été signalé.

▪ **Données issues D'EFEMERIS**

Vingt et une femmes ont été exposées pendant leur grossesse à la gabapentine donnant lieu à 19 accouchements et 2 interruptions de grossesse à T1 et T2. Les 19 accouchements ont donné lieu à la naissance de 21 enfants (1 cas de triplé) avec 43 % de prématurés et aucun cas de malformation.

5.3.3 Relation dose-effet

Dans l'épilepsie, chez les adultes et adolescents, l'intervalle des doses efficaces se situait entre 900 et 3600 mg/jour. Après la phase de titration, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée par paliers de 300 mg/jour tous les 2-3 jours jusqu'à une dose maximale de 3600 mg/jour. Des posologies allant jusqu'à 4800 mg/jour ont été bien tolérées dans les études cliniques à long terme en ouvert. La dose quotidienne totale doit être répartie en trois prises et l'intervalle maximal entre les doses ne doit pas dépasser 12 heures afin d'éviter la recrudescence des convulsions.

Dans les douleurs neuropathiques périphériques, chez les adultes, après la phase de titration, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée par paliers de 300 mg/jour tous les 2-3 jours jusqu'à une dose maximale de 3600 mg/jour. Dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été étudiées sur des périodes de traitement supérieures à 5 mois dans le cadre d'études cliniques. Si un patient doit être traité pendant plus de 5 mois pour des douleurs neuropathiques périphériques, le médecin traitant devra évaluer l'état clinique du patient et déterminer la nécessité d'un traitement complémentaire.

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier de données concernant la relation entre la dose de gabapentine et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero*.

5.4 Troubles neuro-développementaux

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier d'étude épidémiologique spécifique sur le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* à la gabapentine. Seules quelques études mentionnent des expositions à la gabapentine dans le groupe d'étude, mais celles-ci sont généralement intégrées dans le groupe « autres monothérapies », sans précision individuelle ensuite dans l'analyse, ce qui ne permet pas d'émettre de conclusions. On relève :

- **Chambers et al., 2005** ([Résumé]) : étude rétrospective conduite à partir des appels reçus au centre d'information sur la tératogénicité californien, jusqu'à janvier 2005. Parmi les enfants nés de mères traitées par gabapentine (n = 30 mères mais seulement 13 enfants examinés), 2 ont présenté des troubles neurologiques (co-exposition à la doxépine, clonazépam, néfazodone et zolpidem dans un cas et au lorazépam et fluoxétine dans l'autre cas). A noter qu'il semblerait que les données décrites dans ce résumé de poster n'aient pas été publiées (la recherche effectuée n'a pas permis d'identifier la publication « complète »), ne permettant pas d'obtenir d'informations complémentaires pour évaluer ces cas (période, durée, et posologie pendant la grossesse, facteurs de risque (alcool, antécédents familiaux, etc.), âge des enfants lors de l'examen, etc.
- **Bromley et al., 2010** et **Baker et al., 2015** : dans l'étude prospective multicentrique longitudinale conduite par le « *Liverpool and Manchester neurodevelopment group* », il est rapporté 2 expositions à la gabapentine parmi le groupe « autre monothérapie » incluant les expositions suivantes : phénytoïne (n = 7 ou 8 suivant l'âge des enfants lors du suivi) ; topiramate (n = 2) ; topiramate (n = 2) ; vigabatrin (n = 1) et oxcarbazépine (n = 1). Un excès de risque de retard chez les enfants d'âge pré-scolaire et un recours accru en soutien scolaire sont notés de ce groupe, sans précision individuelle sur les antiépileptiques concernés.
- **Veiby et al., 2013** mentionnent 3 expositions à la gabapentine dans le groupe « autres expositions en monothérapie », incluant également des expositions au lévétiracétam (n = 17) ;

topiramate (n = 10) ; clonazepam (n = 7) ; phénytoïne (n = 4) ; phénobarbital (n = 4) ; oxcarbazépine (n = 9) ; primidone (n = 1) ; clobazam (n = 1) et non spécifié (n = 2). Aucune évaluation n'est spécifiquement réalisée ni pour le groupe « autres expositions en monothérapie », ni pour la gabapentine.

- [Marcon 2014](#), étude française publiée uniquement sous forme de poster ([Marcon et al., 2015](#)) rapporte une exposition à la gabapentine chez 5 enfants (parmi les 145 enfants exposés à des antiépileptiques inclus à l'étude (âge 14-120 mois)). Les résultats ne sont pas fournis pour la gabapentine seule (les résultats concernant la gabapentine ont été regroupés avec ceux du clobazam (n = 2) et les analyses statistiques ont été réalisées pour le groupe « autres monothérapies » incluant oxcarbazépine, topiramate, gabapentine et clobazam).
- Une étude américaine ([Arkilo et al., 2015](#)) s'est intéressée au développement psychomoteur d'enfants âgés de 2 ans exposés *in utero* aux antiépileptiques (en monothérapie). Les données ont été recueillies par questionnaire auprès des mères et le développement évalué par une visite médicale réalisée par un spécialiste à l'âge de 2 ans. Un enfant a été exposé à la gabapentine *in utero* et n'a pas présenté de retard psychomoteur.
- [Miskov et al., 2011](#) rapportent le cas d'un enfant exposé *in utero* à la gabapentine seule, né prématuré, avec une communication inter-auriculaire présentant un retard psychomoteur sévère et une épilepsie.
- 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 ([ANSM/CNAM 2018](#)).

Les données de notifications spontanées sont les suivantes :

- **Alter (Gabapentine Alter°) ; Sandoz (Gabapentine Sandoz°) ; Sunpharma (Gabapentine Ranbaxy°) ; Mylan (Gabapentine Mylan°) ; TEVA (Gabapentine Teva°)**

Les laboratoires ne rapportent pas de cas de trouble neuro-développemental.

- **Arrows (Gabapentine Arrow°)**

Le laboratoire rapporte un cas de trouble du langage, sans autre précision.

- **Zentiva (Gabapentine Zentiva°)**

Le laboratoire rapporte 2 cas de troubles neurodéveloppementaux chez des enfants co-exposés à la gabapentine et au valproate.

- **Biogaran (Gabapentine Biogaran°), Evolupharm (Gabapentine Evolugen°), IPCA (Gabapentine IPCA°), Zydus (Gabapentine Zydus°)**

Ces firmes n'ont rapporté aucun cas de grossesse de femmes exposées à gabapentine.

- **Pfizer (Gabapentine Pfizer°, Neurontin°)**

Le laboratoire ne fournit aucune revue ni analyse spécifique des données de pharmacovigilance concernant les troubles neurodéveloppementaux des enfants exposés *in utero* à la gabapentine alors que d'après les narratifs des cas fournis par le laboratoire, des cas de troubles neuro-développementaux sont rapportés. Il apparaît indispensable que le laboratoire soumette une expertise de l'ensemble des données de notifications spontanées disponibles sur la problématique des troubles neurodéveloppementaux des enfants exposés *in utero* à la gabapentine, en distinguant les cas en mono- et en polythérapie.

5.5 Contraception

Le RCP actuel de la spécialité princeps mentionne, concernant l'effet de la gabapentine sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux : « 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. ».

6 Lacosamide

6.1 Données animales (RCP du princeps)

Les études de toxicité de la reproduction et du développement chez les rongeurs et le lapin n'ont révélé aucun effet tératogène mais une augmentation du nombre de mort-nés et de décès dans la période du *péripartum*, une diminution légère des tailles de portée vivante et du poids des petits, à des doses maternelles toxiques chez le rat correspondant à des niveaux d'exposition systémique similaires à l'exposition clinique attendue. Etant donné que des niveaux d'exposition plus élevés n'ont pas pu être étudiés chez l'animal en raison d'une toxicité maternelle, il n'y a pas de données suffisantes pour caractériser complètement le potentiel embryofœtotoxique et tératogène du lacosamide.

6.2 Données pharmacocinétiques

Les études chez le rat ont révélé que le lacosamide et/ou ses métabolites franchissaient facilement la barrière placentaire ([RCP du princeps](#)). Sur la base d'un cas, [Ylikotila et al., 2015](#) trouvent des concentrations équivalentes dans le sang de cordon ombilical et le sang maternel.

6.3 Risque malformatif

6.3.1 Littérature scientifique

Les données disponibles concernant le risque malformatif du lacosamide sont décrites ci-après et résumées dans le Tableau 20. Il convient de noter que parmi les 3 publications disponibles fournissant des données spécifiques au lacosamide, 1 consiste en un case-report et les 2 autres consistent en des petites séries uniquement publiées sous forme de résumé (de congrès), limitant le détail, la précision et l'analyse des données fournies.

- **Case-report**

[Ylikotila et al., 2015 \(Case-report\)](#). Cas d'une femme enceinte de 36 ans (grossesse estimée à 8 semaines), ayant développé une thrombose veineuse cérébrale. Admise aux urgences pour maux de tête, faiblesse du côté gauche et dysarthrie, elle développe des crises d'épilepsie. Aux urgences, au vu des crises épileptiques, elle est traitée par diazépam, lévétiracétam, midazolam, fosphénytoïne, lacosamide, lorazépam. A l'échographie, faite alors que la grossesse est estimée à 7 semaines, il n'est pas révélé d'anomalie fœtale. Pendant le reste de la grossesse, sont maintenus 2 antiépileptiques : le lévétiracétam (1000 mg deux fois par jour) et le lacosamide (100 mg, deux fois par jour). Au cours de la grossesse, les échographies indiquent une croissance normale et ne révèlent pas d'anomalie. Une césarienne est programmée à la semaine 36 de grossesse : naissance d'un garçon de 2,2 kg, scores Apgar 8/9/9, sans malformation. Les échantillons de sang maternels et de cordon ombilical prélevés immédiatement après la naissance montrent que les concentrations de lévétiracétam et de lacosamide sont similaires chez la mère et l'enfant. L'allaitement est mis en place (allaitement mixte ; environ 50% de lait maternel) et des échantillons sanguins et de lait maternel sont prélevés, respectivement aux jours 3 et 5 post partum. Le lévétiracétam n'est pas détecté dans le sang de l'enfant ni dans le lait maternel (limite de quantification de 3 mg/l), contrairement au lacosamide. Sur la base de la concentration de lacosamide identifiée dans le lait maternel, les auteurs estiment que l'enfant reçoit 1,8 % de la dose maternelle ajustée sur le poids (sur la base d'une dose journalière de lacosamide de 200 mg et en considérant un allaitement exclusif équivalent à 150 mg de lait / kg de poids corporel d'enfant ; et un poids maternel de 60 kg). La mère suspend l'allaitement au jour 15 post-partum, en raison d'une mauvaise prise d'alimentation et d'une somnolence de l'enfant. Ces difficultés se résorbent graduellement. A l'âge de 7 mois, l'enfant présente un développement normal.

- **Etudes prospectives**

- **Sans comparateur**

[Isojarvi et al., 2009 \(Résumé de congrès\)](#). Données issues du registre UCB antiépileptique et grossesse, correspondant aux grossesses survenues pendant la phase de développement clinique du lacosamide. Au cours des essais cliniques, 10 grossesses sont survenues : 7 chez des patientes épileptiques, 2 chez des femmes non malades et 1 chez une patiente diabétique présentant des douleurs neuropathiques. Les doses de lacosamide administrées sont comprises entre 200 et 800 mg/j. Il n'est pas précisé si le lacosamide est administré seul ou en polythérapie et les antiépileptiques co-administrés le cas échéant. A noter qu'une fois la grossesse confirmée par un test de grossesse, ces femmes ont été exclues des essais cliniques, ainsi l'exposition est limitée au 1^{er} trimestre (sans précision sur la durée d'exposition). Les issues de grossesses sont les suivantes : 2 avortements spontanés, 2 avortements volontaires (sans précision sur la raison), 1 classé en avortement manqué en raison d'un problème de dispositif intra-utérin et 5 grossesses ayant conduit à des naissances en bonne santé, sans identification de malformation congénitale.

Hoeltzenbein *et al.*, 2011 (Résumé de congrès). Données colligées par le centre d'information sur la tératogénicité de Berlin. **Sont rapportées prospectivement 7 grossesses exposées au lacosamide**, parmi lesquelles 6 ont été exposées tout au long de la grossesse, avec une dose médiane de 200 mg/j. Pour les 7 grossesses, le lacosamide est co-administré à d'autres antiépileptiques, et au moins 2 autres antiépileptiques ont été administrés pour 5 de ces grossesses. Les issues de grossesse sont les suivantes :

- 1 avortement spontané (semaine 6) ;
- 1 avortement thérapeutique en raison de malformations multiples (semaine 20 ; administration de lacosamide après la semaine 15 ; polythérapie incluant au moins 6 antiépileptiques différents ; antécédent d'enfant présentant une malformation) ;
- 5 enfants nés vivants (âge gestationnel et poids de naissance médians de 39 semaines et 3600 g, respectivement), dont 3 présentant des malformations :
 - o 1 malformation majeure (communication interauriculaire/ persistance du foramen ovale ; coarctation de l'aorte modérée)
 - o 1 enfant présentant 2 petits hémangiomes ;
 - o 1 enfant ayant eu un diagnostic prénatal d'hydronéphrose, non confirmée à l'âge de 4 mois.

Les auteurs rapportent également 2 cas rétrospectifs d'enfants exposés *in utero* au lacosamide : 1 enfant né en bonne santé et un enfant né prématuré avec une hydronéphrose modérée et une cryptorchidie (pas de précision sur les co-expositions).

Les auteurs concluent qu'à partir de cette petite série, ils n'observent pas de profil malformatif spécifique ou de proportion importante de malformations chez les enfants exposés *in utero* au lacosamide. Néanmoins, ils soulignent qu'à ce stade il n'est pas possible de réaliser une évaluation détaillée du risque.

Tomson *et al.*, 2018 (Registre EURAP). Registre international, observationnel et prospectif lancé en 1999 en Suède et en Italie et recueillant actuellement des données issues de 42 pays (Europe, Australie, Asie, Amérique du Sud et Afrique). Ce registre ne restreint pas l'inclusion sur l'indication du traitement antiépileptique. Sur la période d'étude (1999 – 2016), les 7555 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse à une monothérapie antiépileptique ont conduit à 7275 nouveau-nés vivants, 43 morts périnatales et 37 interruptions thérapeutiques de grossesses en raison d'anomalies fœtales. **Parmi les 8 femmes enceintes exposées au lacosamide en monothérapie, aucun cas de malformations majeures n'a été observé.**

6.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire titulaire de l'AMM, à savoir UCB Pharma a fourni une revue cumulative des cas enregistrés dans sa base globale de données de pharmacovigilance, et cela jusqu'au 01 septembre 2015. De surcroît, indépendamment des données fournies par le laboratoire, une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015¹⁰.

▪ Données issues des essais cliniques

A la date du 01/09/2015, le laboratoire rapporte 38 grossesses survenues dans le cadre d'essais cliniques sur le lacosamide, dont 32 ayant une issue connue (24 expositions maternelles et 8 expositions paternelles). Parmi les 24 grossesses exposées au lacosamide :

- monothérapie : 4 grossesses (recueillies prospectivement ; exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse) ayant conduit à :
 - o 1 avortement spontané
 - o 3 naissances vivantes sans malformation
- polythérapie : 18 grossesses (recueillies prospectivement ; exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse) ayant conduit à :
 - o 2 avortements spontanés
 - o 6 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue)
 - o 9 enfants nés vivants sans malformation
 - o 1 enfant né vivant avec malformation (enfant né à 39 semaines + 4 jours avec une persistance du foramen ovale et communication interauriculaire ; coexposition à la lamotrigine ; lacosamide suspendu en début de grossesse, sans autre précision)

¹⁰ Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

Ont également été rapportés 2 cas d'exposition en polythérapie recueillis rétrospectivement et ayant abouti à un avortement spontané et un avortement volontaire (sans anomalie détectée ou issue non connue).

▪ **Données issues des registres**

Registre EURAP : registre international, observationnel et prospectif lancé en 1999 en Suède et en Italie et recueillant actuellement des données issues de 42 pays (Europe, Australie, Asie, Amérique du Sud et Afrique). Ce registre ne restreint pas l'inclusion sur l'indication du traitement antiépileptique. Le laboratoire a fourni les données issues de ce registre, sur la période d'étude (jusqu'au 13 mai 2015), le registre EURAP comptabilisait 19 grossesses prospectives exposées au lacosamide :

- monothérapie : 2 grossesses (recueillies prospectivement ; exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse) ayant conduit à :
 - o 2 naissances vivantes sans malformation
- polythérapie : 17 grossesses (recueillies prospectivement ; exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse) ayant conduit à :
 - o 1 avortement spontané
 - o 16 naissances vivantes sans malformation
 - o 2 enfants nés vivants avec malformation (1 glaucome congénital avec une co-exposition non précisée et 1 dysplasie de la hanche avec co-exposition au lévétiracétam, à la lamotrigine et au valproate ; cf Tableau 21).

A noter que les 2 grossesses mentionnées ci-dessus et exposées au lacosamide en monothérapie doivent être incluses dans les données publiées par [Tomson et al., 2018](#).

Registre NAAED : registre observationnel, prospectif Nord-Américain (Etats Unis et Canada) établi à Boston en 1997. Ce registre intègre des cas prospectifs « purs », pour lesquels aucune information sur l'issue de grossesse n'est connue lors de l'inclusion et des cas prospectifs « traditionnels », pour lesquels quelques informations sur le fœtus sont connues, typiquement suite à l'échographie réalisée entre 16 et 20 SG. A la date du 01 janvier 2015, le registre inclut 14 femmes ayant été traitées par lacosamide seul. Aucun cas de malformation majeure n'a été rapporté.

Registre UCB : entre juin 2008 et décembre 2011, 6 grossesses exposées au lacosamide ont été incluses dans le registre, dont 4 avec des issues connues : 4 enfants nés vivants :

- 3 enfants sans malformation (non précisé si mono- ou polythérapie)
- 1 enfant porteur d'une malformation : hydronéphrose (traitement en polythérapie, sans précision sur les traitements concomitants)

Parmi les 2 enfants ayant eu un suivi pédiatrique, il n'a pas été rapporté de troubles du développement, respectivement à 1 et 3 ans.

▪ **Données de la notification spontanée**

Sont considérées ici les grossesses exposées au lacosamide enregistrées dans la base de pharmacovigilance du laboratoire, à l'exclusion des grossesses susmentionnées (issues des registres et des essais cliniques). Ainsi, au 01 septembre 2015, il est rapporté 240 grossesses exposées au lacosamide, parmi lesquelles 133 avec une issue connue, dont 131 exposées *via* la mère.

Parmi les 77 grossesses exposées *via* la mère avec une issue connue et recueillies prospectivement :

- monothérapie : 12 grossesses exposées au moins au 1^{er} trimestre, ayant conduit à :
 - o 1 avortement spontané
 - o 2 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue)
 - o 8 enfants nés vivants sans malformation
 - o 1 enfant né vivant avec malformation mineure (malformation du pavillon de l'oreille)
- monothérapie : 3 grossesses exposées après le 1^{er} trimestre ou à une période non connue ayant conduit à 3 enfants nés vivants sans malformation
- polythérapie : 50 grossesses exposées au moins au 1^{er} trimestre, ayant conduit à :
 - o 4 avortements spontanés
 - o 3 avortements thérapeutiques (avec anomalies) (cf Tableau 21)
 - o 2 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue)
 - o 36 naissances vivantes sans malformation
 - o 5 enfants nés vivants avec malformation (cf Tableau 21)
- polythérapie : 12 grossesses exposées après le 1^{er} trimestre ou à une période non connue ayant conduit à 3 avortements spontanés, 1 avortement thérapeutique (cas de malformations multiples publié par [Hoeltzenbein et al., 2011](#)) et 8 naissances vivantes sans malformation.

Parmi les 54 grossesses exposées *via* la mère avec une issue connue et recueillies rétrospectivement :

- monothérapie : 8 grossesses exposées au moins au 1^{ier} trimestre, ayant conduit à :
 - o 3 avortements spontanés
 - o 1 avortement thérapeutique (avec anomalies : adactylie et dysmorphie) (traitement antiépileptique en monothérapie mais traitement par chimiothérapie au cours du 1^o trimestre de grossesse)
 - o 3 enfants nés vivants sans malformation
 - o 1 enfant né vivant avec malformation (hypospadias), exposition toute la grossesse à 500 mg/j de lacosamide
- monothérapie : 10 grossesses exposées après le 1^{ier} trimestre ou à une période non connue ayant conduit à 1 avortement spontané et 9 enfants nés vivants sans malformation
- polythérapie : 23 grossesses exposées au moins au 1^{ier} trimestre, ayant conduit à :
 - o 1 grossesse ectopique
 - o 4 avortements spontanés
 - o 2 avortements thérapeutiques (cf Tableau 21)
 - o 1 mort fœtale tardive à 26 semaines + 5 jours (co-exposition au lévétiracétam)
 - o 7 naissances vivantes sans malformation
 - o 8 enfants nés vivants avec malformation (cf Tableau 21)
- polythérapie : 13 grossesses exposées après le 1^{ier} trimestre ou à une période non connue ayant conduit à 2 avortements spontanés (dont un ayant conduit à l'expulsion d'un fœtus anencéphale (co-exposition à la lamotrigine)), 1 avortement thérapeutique (co-exposition à l'oxcarbazépine), 1 naissance vivante avec malformation (naevus à mélanocytes (co-exposition à la lamotrigine et clonazépam)) et 9 naissances vivantes sans malformation.

▪ **Données issues de Terappel**

L'extraction de la base de données Terappel, sur la période 1984 – mars 2015, a permis de recenser 9 appels concernant le lacosamide, dont 1 dans le cadre d'un souhait de grossesse (pas d'exposition lors de l'appel) et un pour lequel l'évolution n'est pas connue. Ainsi, l'extraction a permis d'identifier 7 grossesses exposées au lacosamide, au moins au 1^{ier} trimestre dans tous les cas, et d'évolution connue. Les 3 grossesses recueillies prospectivement (i.e. suivi par le CRPV débuté avant 23SA ou évolution de la grossesse non connue au moment de l'appel), ont été exposées au lacosamide en polythérapie et ont conduit à 3 naissances vivantes sans malformation. Parmi les 4 grossesses recueillies rétrospectivement (i.e. suivi par le CRPV à partir de 23SA ou évolution de la grossesse connue au moment de l'appel) exposées au lacosamide :

- 1 grossesse exposée à une monothérapie antiépileptique : 1 naissance vivante prématurée (35 semaines ; 2600g) sans malformation mais ayant présenté une détresse respiratoire
- 3 grossesses exposées à des antiépileptiques en association, ayant conduit à :
 - o 1 fausse couche spontanée (7 semaines de grossesse) (co-exposition à lévétiracétam, témozolomide et dispositif intra-utérin)
 - o 1 naissance vivante sans malformation (co-exposition carbamazépine et clobazam)
 - o 1 naissance vivante avec malformation (pied varus, dysmorphie faciale, retard du développement à l'âge de 3 ans (retard de langage)) (co-exposition au valproate, zonisamide et clonazépam)

▪ **Données cumulatives / types de malformations observées**

A ce jour, les données cliniques disponibles relatives à l'exposition au lacosamide au cours de la grossesse rapportent :

- monothérapie antiépileptique :
 - o environ une trentaine de grossesses exposées au lacosamide en monothérapie au moins au cours du 1^{ier} trimestre et colligées prospectivement, parmi lesquelles il n'est pas rapporté de malformation majeure (1 malformation du pavillon de l'oreille classée en malformation mineure)
 - o deux cas de malformations rapportés rétrospectivement : un cas d'hypospadias et un cas d'adactylie et de dysmorphie (chez un enfant d'une femme traitée par monothérapie antiépileptique mais ayant reçu une chimiothérapie au cours du 1^{ier} trimestre de grossesse)
- polythérapie antiépileptique:
 - o environ 90 grossesses exposées au lacosamide en polythérapie au moins au cours du 1^{ier} trimestre et colligées prospectivement, dont 9 cas de malformations majeures :
 - 4 avec des facteurs de risque connus :
 - 2 avec co-exposition incluant du valproate (1 dysplasie de la hanche unilatérale ; 1 aplasie rénale)
 - 1 avec co-exposition à la carbamazépine chez un enfant présentant un spina bifida et une anomalie de la vessie,

- 1 avec co-exposition à 6 antiépileptiques (lamotrigine, lévétiracétam, phénytoïne, phénobarbital, clobazam, zonisamide) ; au tabac et aux rayons X chez un enfant présentant spina bifida, fente palatine et aplasie radiale bilatérale (exposition au lacosamide a eu lieu pendant 9 jours, au cours du 1^{er} mois de grossesse)
- 3 pour lesquels les informations sont manquantes/insuffisantes :
 - 2 avec des co-expositions non précisées (1 glaucome congénital ; 1 communication interauriculaire / persistance du foramen ovale /coarctation de l'aorte modérée)
 - 1 malformation non spécifiée
- 1 avec co-exposition au topiramate, pyridoxine et allopurinol chez un enfant avec hypoplasie pulmonaire, reins polykystiques, arrêt de développement, placenta prævia (mère ayant des antécédentes de problèmes rénaux, dont reins polykystiques)
- 1 avec suspension du lacosamide au cours de la grossesse (mais période non précisée) chez un enfant présentant une communication interauriculaire /persistance du foramen ovale
- environ 30 grossesses exposées au lacosamide en polythérapie au moins au cours du 1^{er} trimestre et colligées rétrospectivement, dont 8 cas de malformations majeures :
 - 4 avec des facteurs de risque connus :
 - 3 avec co-exposition incluant du valproate (1 malformation cardiaque ; 1 dysmorphie, anomalie rénale, persistance du canal artériel, surdité ; 1 pied varus, dysmorphie faciale et retard du développement)
 - 1 avec co-exposition à la carbamazépine chez un enfant présentant malformation rénale et cardiaque
 - 1 pour lequel les co-expositions ne sont pas précisées (hydronéphrose modérée et cryptorchidie)
 - 3 cas sans facteurs de risque identifiés :
 - persistance du foramen ovale (enfant à terme) et coarctation de l'aorte modérée (co-exposition à la lamotrigine)
 - persistance du foramen ovale (enfant à terme) (co-exposition à la lamotrigine)
 - hernie inguinale et hydrocèle (co-exposition au lévétiracétam et zonisamide)

A noter un cas rétrospectif d'avortement spont  n   ayant conduit à l'expulsion d'un fœtus anencéphale (co-exposition à la lamotrigine), classé par le laboratoire comme ayant une période d'exposition non connue.

6.3.3 Relation dose-effet

La dose initiale recommandée est de 50 mg deux fois par jour, et doit être augmentée jusqu'à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour après une semaine. Le traitement peut aussi être instauré par une dose de charge unique de 200 mg, suivi environ 12 heures plus tard d'une posologie d'entretien de 100 mg deux fois par jour (200 mg/jour). En fonction de la réponse et de la tolérance, la dose d'entretien peut être à nouveau augmentée de 50 mg deux fois par jour chaque semaine, jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg deux fois par jour).

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier de données concernant la relation entre la dose de lacosamide et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero*.

Tableau 20 : Issues de grossesses rapportées dans les études portant sur le lacosamide **en monothérapie**

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures	
DONNEES PROSPECTIVES						
Non publié (Registre EURAP) – 1 ^{er} Trimestre	International (42 pays) (1999 – 13/05/2015) (Prospectif)	2	2 naissances vivantes sans malformation	/	0	
Non publié (Registre NAAED) – 1 ^{er} Trimestre	USA - Canada (1997- 01/01/2015) (Prospectif)	14		/	0	
Non publié (Données PV des essais cliniques) – Au moins 1 ^{ier} trimestre	Monde (jusqu'au 01/09/2015) (Prospectif)	4	- 1 avortement spontané - 3 naissances vivantes sans malformation	/	0	Mise à jour des données publiées par Isojarvi et al., 2009 (Résumé de congrès)
Non publié (Données de PV hors essais cliniques ; Registres) – Au moins 1 ^{ier} trimestre	Monde (jusqu'au 01/09/2015) (Prospectif)	12	- 1 avortement spontané - 2 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue) - 8 enfants nés vivants sans malformation - 1 enfant né vivant avec malformation mineure	1 malformation mineure : malformation du pavillon de l'oreille	0	
DONNEES RETROSPECTIVES						
Non publié (Terappel) – Au moins 1 ^{er} Trimestre	France (jusqu'à mars 2015) (Rétrospectif)	1	- 1 naissance vivante prématurée (35 semaines ; 2600g) sans malformation	/	0	Dose lacosamide : 250 mg/j. Détresse respiratoire ayant nécessité intubation d'évolution favorable à J2
Non publié (Données de PV hors essais cliniques ; Registres) – Au moins 1 ^{ier} trimestre	Monde (jusqu'au 01/09/2015) (Rétrospectif)	8	- 3 avortements spontanés - 1 avortement thérapeutique avec anomalies - 3 enfants nés vivants sans malformation - 1 enfant né vivant avec malformation	- 1 adactylie et dysmorphie (avortement thérapeutique) - 1 hypospadias	2	- avortement thérapeutique : antiépileptique seul mais traitement par chimiothérapie au cours du 1° trimestre de grossesse - Hypospadias : exposition toute la grossesse à 500 mg/j de lacosamide

Tableau 21 : Issues de grossesses rapportées dans les études portant sur le lacosamide en polythérapie

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Co-exposition	Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures		
DONNEES PROSPECTIVES							
Ylikotila <i>et al.</i> , 2015 Case report - Au moins 1^{ier} trimestre	Finlande (Rétrospectif)	1**	Enfant né vivant à 36 semaines de grossesse, sans malformation, de faible poids (2,2 kg)		0	Lévétiracétam (2000 mg/jour)	- Dose lacosamide : 200 mg/jour - Développement normal de l'enfant (à l'âge de 7 mois)
1) Isojarvi <i>et al.</i> , 2009 (Résumé de congrès) 2) Mise à jour non publiée	1) Monde (Prospectif)	10**	- 2 avortements spontanés ; - 2 avortements volontaires (sans précision sur la raison) ; - 1 avortement manqué (problème de dispositif intra-utérin) ; - 5 naissances vivantes		0	Le résumé ne précise pas si le lacosamide est administré seul ou en polythérapie (et les antiépileptiques co-administrés le cas échéant). Néanmoins d'après les données mises à jour fournies par le laboratoire (avec seulement 4 grossesses en monothérapie), il peut être déduit que sur les 10 grossesses mentionnées dans ce résumé, la majorité est en polythérapie.	Doses de lacosamide comprises entre 200 et 800 mg/j.
(Données PV des essais cliniques) – Au moins 1^{ier} trimestre	2) Monde (jusqu'au 01/09/2015) (Prospectif)	18**	- 2 avortements spontanés - 6 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue) - 9 enfants nés vivants sans malformation - 1 enfant né vivant avec malformation	Enfant né à 39 semaines + 4 jours avec une persistance du foramen ovale et communication interauriculaire	1	Co-exposition à la lamotrigine ; lacosamide suspendu en début de grossesse (sans autre précision)	
Hoeltzenbein <i>et al.</i> , 2011 (Résumé de congrès) Centre d'information sur la tératogénicité de Berlin	Allemagne (Prospectif)	7**	- 1 avortement spontané (semaine 6) ; - 1 avortement thérapeutique en raison de malformations multiples (semaine 20 ; administration de lacosamide après la semaine 15) ; - 5 enfants nés vivants, dont 3 présentant des malformations	- 1 malformation majeure (communication interauriculaire / persistance du foramen ovale ; coarctation de l'aorte modérée) - 1 enfant présentant 2 petits hémangiomes ; - 1 enfant ayant eu un diagnostic prénatal	1** (majeure confirmée avec administration lacosamide au 1 ^{ier} trimestre)	Co-exposition à d'autres antiépileptiques pour toutes les grossesses (≥ 2 pour 5 des 7 grossesses)	- Dose médiane lacosamide de 200 mg/j

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Co-exposition	Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures		
				d'hydronéphrose, non confirmée à l'âge de 4 mois			
Non publié (Registre EURAP) – 1 ^{er} Trimestre	International (42 pays) (1999 – 13/05/2015) (Prospectif)	17**	- 1 avortement spontané - 16 naissances vivantes sans malformation - 2 enfants nés vivants avec malformation	- 1 glaucome congénital	2	- 1 co-exposition non précisée	
				- 1 dysplasie de la hanche unilatérale		- 1 co-exposition au lévétiracétam, lamotrigine et valproate	
Non publié (Terappel) – Au moins 1 ^{er} Trimestre	France (jusqu'à mars 2015) (Prospectif)	3**	- 3 naissances vivantes sans malformation	/	0	- lévétiracétam (T1) - prégabaline (T1+T2)	Dose lacosamide : 250mg/j augmenté à 400mg/j
						- lévétiracétam (T1+?)	Dose lacosamide : 100 mg/j
						- lévétiracétam (T1+T2+T3) - oxcarbazépine (T1+T2+T3)	Dose lacosamide : 300 mg/j
Non publié (Données de PV hors essais cliniques ; Registres) – Au moins 1 ^{er} trimestre	Monde (jusqu'au 01/09/2015) (Prospectif)	50**	- 4 avortements spontanés - 3 avortements thérapeutiques avec anomalies - 2 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue) - 36 naissances vivantes sans malformation - 5 enfants nés vivants avec malformation	Spina bifida, fente palatine et aplasie radiale bilatérale.	1	Co-exposition à la lamotrigine, lévétiracétam, phénytoïne, phénobarbital, clobazam, zonisamide ; au tabac et aux rayons X.	L'exposition au lacosamide a eu lieu pendant 9 jours, au cours du 1 ^{er} mois de grossesse
				Hypoplasie pulmonaire, reins polykystiques, arrêt de développement, placenta prævia.	1	Co-exposition au topiramate, pyridoxine et allopurinol.	La mère a des antécédents de problèmes rénaux (dont reins polykystiques)
				Arrêt cardiaque	/ (pas une malformation)	Co-exposition au lévétiracétam, clobazam et traitements antirétroviraux	
				1 enfant ayant eu un diagnostic prénatal d'hydronéphrose, non confirmée à l'âge de 4 mois	/ (malformation non confirmée ; doublon)		Cas publié par Hoeltzenbein <i>et al.</i> , 2011

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Co-exposition	Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures		
				1 communication interauriculaire/ persistance du foramen ovale ; 1 coarctation de l'aorte modérée	1 (doublon)		Cas publié par Hoeltzenbein <i>et al.</i> , 2011
				1 aplasie rénale	1	Co-exposition au valproate	Lacosamide suspendu temporairement en début de grossesse et repris au 3ième trimestre
				1 enfant présentant 1 spina bifida et 1 anomalie de la vessie	1	Co-exposition à la carbamazépine	
				1 enfant présentant une malformation non spécifiée et sclérose tubéreuse.	1	Co-exposition au lévétiracétam, zonisamide et clonazepam.	Antécédents de sclérose tubéreuse chez la mère. Le laboratoire précise que pour le rapporteur, la malformation est liée à la sclérose tubéreuse.
DONNEES RETROSPECTIVES							
Hoeltzenbein <i>et al.</i> , 2011 (Résumé de congrès)	Allemagne (Rétrospectif)	2**	- 1 enfant né en bonne santé - 1 enfant né prématuré avec malformation	- 1 hydronéphrose modérée et cryptorchidie	1	Le résumé ne précise pas si le lacosamide est administré seul ou en polythérapie (et les antiépileptiques co-administrés le cas échéant). Néanmoins le laboratoire a classé ce cas en polythérapie.	Pas de précision sur les co-expositions
Non publié (Terappel) – Au moins 1 ^{er} Trimestre	France (jusqu'à mars 2015) (Rétrospectif)	3**	- 1 fausse couche spontanée (7 semaines de grossesse)	/	1	- lévétiracétam (T1) - témozolomide (T1) - Dispositif intra-utérin (T1)	Dose lacosamide : 400 mg/j
			- 1 naissance vivante sans malformation	/		- carbamazépine (T1+T2+T3) - clobazam (T1+T2+T3)	Dose lacosamide : 100mg 2fois/j
			- 1 naissance vivante avec malformation	Pied varus, dysmorphie faciale.		- acide valproïque (T1+T2+T3) - zonisamide (T1+T2)	Dose lacosamide : 50

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Co-exposition	Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures		
				retard du développement à l'âge de 3 ans (retard de langage)		- clonazépam (T1+?)	
Non publié (Données PV des essais cliniques) – Au moins 1er trimestre	Monde (jusqu'au 01/09/2015) (Rétrospectif)	2**	- 1 avortement spontané - 1 avortement volontaire (sans anomalie détectée ou issue non connue)	/	0**	/	/
Non publié (Données de PV hors essais cliniques ; Registres) – Au moins 1er trimestre	Monde (jusqu'au 01/09/2015) (Rétrospectif)	23**	- 1 grossesse ectopique - 4 avortements spontanés - 7 naissances vivantes sans malformation		/		
			- 2 avortements thérapeutiques	Mort intra-utérine à 13 semaines	/	Co-exposition au valproate	
				Défaut de développement à 9 semaines	/	Co-exposition à l'oxcarbazépine	
			- 1 mort fœtale tardive à 26 semaines + 5 jours		/	Co-exposition au lévétiracétam	
			- 8 enfants nés vivants avec malformation	1 malformation rénale et cardiaque	1	Co-exposition à la carbamazépine	
				Persistance du foramen ovale (enfant à terme) et coarctation de l'aorte modérée	1	Co-exposition à la lamotrigine	
				Persistance du foramen ovale (enfant à terme)	1	Co-exposition à la lamotrigine	
				Persistance du foramen ovale et canal artériel (enfant à terme) et	1	Co-exposition au valproate	

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Co-exposition	Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures		
				malformation cardiaque			
				Dysmorphie, anomalie rénale, persistance du canal artériel, surdité	1	Co-exposition au valproate	
				Petit pour l'âge gestationnel, hémangiome de la joue et crête iliaque	/	Co-exposition topiramate pendant toute la grossesse et oxcarbazépine jusqu'à la 10ième semaine de grossesse	
				1 hernie inguinale et hydrocèle	1	Co-exposition au lévétiracétam et zonisamide	
				1 hydronéphrose modérée et cryptorchidie	1 (doublon)	Co-exposition non précisée	Cas publié par Hoeltzenbein <i>et al.</i> , 2011

** : mono et polythérapie

6.4 Troubles neuro-développementaux

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier d'étude spécifique sur le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au lacosamide. Les données de pharmacovigilance actuellement disponibles rapportent :

- registre UCB : parmi les 2 enfants ayant eu un suivi pédiatrique, il n'a pas été rapporté de troubles du développement, respectivement à 1 et 3 ans ;
- données Terappel : cas rétrospectif d'un enfant ayant présenté un retard du développement à l'âge de 3 ans (retard de langage), avec co-exposition au valproate (pendant toute la grossesse), zonisamide et clonazépam ;
- Ylikotila *et al.*, 2015 : les auteurs de ce case-report concernant une femme traitée par lacosamide et lévétiracétam tout au long de la grossesse précisent que le développement à 7 mois de l'enfant est normal.

6.5 Contraception

Le RCP actuel de la spécialité princeps mentionne, concernant l'effet du lacosamide sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux : « 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. »

7 Lamotrigine

7.1 Données animales (RCP du princeps)

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études sur la toxicité de reproduction et développementale chez les rongeurs et les lapins, aucun effet tératogène mais une réduction du poids fœtal et un retard de l'ossification du squelette ont été observés, à des niveaux d'exposition inférieurs ou similaires à l'exposition clinique attendue. Etant donné que des niveaux d'exposition supérieurs ne peuvent être testés chez l'animal en raison de la sévérité de la toxicité maternelle, le potentiel tératogène de la lamotrigine n'a pas été caractérisé au-delà de l'exposition clinique. Chez les rats, une augmentation de la mortalité fœtale et post-natale a été observée lorsque la lamotrigine a été administrée durant la phase tardive de la gestation et pendant la période post-natale précoce. Ces effets ont été observés à l'exposition clinique attendue.

Chez des rats juvéniles, un effet sur l'apprentissage dans le test du labyrinthe de Biel, un léger retard dans la séparation balano-préputiale et la perméabilité vaginale ainsi qu'une diminution de la prise de poids corporel post-natale chez les animaux F1 ont été observés à des expositions environ deux fois supérieures aux expositions thérapeutiques chez les adultes humains.

Les expériences animales n'ont pas révélé de baisse de la fertilité par la lamotrigine. La lamotrigine a réduit les taux d'acide folique fœtal chez les rats. Un déficit en acide folique est connu pour être associé à un risque accru de malformations congénitales chez l'animal comme chez les humains.

7.2 Données pharmacocinétiques

La lamotrigine passe le placenta et les concentrations retrouvées dans le cordon ombilical sont équivalentes aux concentrations plasmatiques maternelles ([Ohman et al., 2000](#)). Les changements physiologiques durant la grossesse peuvent modifier les concentrations de lamotrigine et/ou son effet thérapeutique. Des cas de diminution des taux plasmatiques de lamotrigine durant la grossesse ont été rapportés avec un risque potentiel de perte de contrôle des crises. Après la naissance, les taux de lamotrigine peuvent augmenter rapidement avec un risque d'effets indésirables dose-dépendants. Par conséquent les concentrations sériques de lamotrigine doivent être surveillées avant, pendant et après la grossesse, tout comme rapidement après la naissance. Si nécessaire, la dose doit être adaptée pour maintenir la concentration sérique de la lamotrigine au même niveau que pendant la grossesse ou adaptée à la réponse clinique. De plus, les effets indésirables dose-dépendants doivent être surveillés après la naissance ([RCP Lamictal](#)).

7.3 Risque malformatif

7.3.1 Fréquence globale de malformations et estimations de risque

Au vu du nombre très important de données relatives à l'exposition *in utero* à la lamotrigine en monothérapie au 1^{er} trimestre de grossesse (> 5000 issues de grossesses), seules les données issues des registres et de la méta-analyse la plus récente sont rapportées dans le présent rapport. Les études disponibles sont détaillées en Annexe 1. Il convient de noter que pour les registres ayant régulièrement publié les résultats, seuls les résultats issus de la dernière mise à jour sont rapportés dans le présent rapport. De plus, les résultats de l'étude ne distinguant pas les mono- des polythérapies ne sont pas présentés ([Moolgard-Nielsen et al., 2011](#)). Ainsi, parmi les études disponibles, 7 études de registres ([Källen et al., 2013](#) ; [Cunnington et al., 2011](#) ; [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) ; [Vajda et al., 2016](#) ; [Veiby et al., 2014](#) ; [Campbell et al., 2014](#) ; [Tomson et al., 2018](#)) et deux méta-analyses ([Meador et al., 2008](#) et [Weston et al., 2016](#)) ont été retenues. Une description succincte des études retenues est faite ci-après et dans le Tableau 22.

- **Etudes prospectives**
 - **Sans comparateur**

[Tomson et al., 2018](#) (Registre EURAP). Registre international, observationnel et prospectif lancé en 1999 en Suède et en Italie et recueillant actuellement des données issues de 42 pays (Europe, Australie, Asie, Amérique du Sud et Afrique). Ce registre ne restreint pas l'inclusion sur l'indication du traitement antiépileptique. Sur la période d'étude (1999 – 2016), les 7555 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse à une monothérapie antiépileptique ont conduit à 7275 nouveau-nés vivants, 43 morts

périnatales et 37 interruptions thérapeutiques de grossesses en raison d'anomalies fœtales. **Parmi les 2514 femmes enceintes exposées à la lamotrigine en monothérapie, 74 cas de malformations majeures ont été observés, soit une fréquence de 2,9 % (2,3 – 3,7).** Dans ce registre, le groupe traité par lamotrigine à des doses inférieures à 325 mg/j est celui entraînant la plus faible fréquence de malformations (46/1870, soit 2,5% (1,8% - 3,3%)) et est considéré comme le groupe contrôle. Aucun autre groupe contrôle interne n'est disponible. Par comparaison aux autres antiépileptiques, la lamotrigine n'est jamais associée à un risque accru de malformations. Au contraire, la fréquence de malformations du groupe exposé à la lamotrigine (< 325 mg/j) est statistiquement inférieure à celle des enfants exposés *in utero* au valproate et à la carbamazépine, ou à des doses de phénobarbital supérieures à 80 mg/j. En considérant l'ensemble des expositions à la lamotrigine (quelle que soit la dose), la fréquence de malformations est statistiquement inférieure à celle obtenue avec le valproate, la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital (analyse statistique non fournie par les auteurs, calculée en interne). A noter que le taux de malformation chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine est similaire à celui observé en population générale (2-3 %).

[Cunnington et al., 2011](#). Registre observationnel et prospectif mis en place en 1992, par le laboratoire titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (GSK), afin de suivre les grossesses exposées à la lamotrigine et être en mesure de détecter une augmentation substantielle de la fréquence de malformations congénitales majeures. Les dernières inclusions ont eu lieu en juin 2009 et les grossesses exposées avant cette date ont été suivies jusqu'à mars 2010. Les données ont été colligées dans 43 pays, avec une majorité de grossesses provenant des Etats Unis (65 %) et de 5 pays européens (20 %) en particulier la Pologne, le Royaume Uni, l'Allemagne, la Suède et le Danemark qui ont inclus plus de 50 grossesses chacun. Sur la période d'étude (1992 – 2010), parmi les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine, 1817 ont été exposés en monothérapie, 173 à une polythérapie incluant le valproate et 502 en polythérapie sans valproate. Parmi les 1817 expositions en monothérapie, 1699 (93,5 %) ont été exposées pendant le 1^{er} trimestre. Ces 1699 grossesses ont conduit à 98 avortements spontanés, 11 morts fœtales (dont 1 cas de malformation), 36 avortements volontaires (dont 3 cas de malformation) et 1554 naissances vivantes (dont 31 cas de malformation). La fréquence de malformations est calculée après exclusion de 141 grossesses ayant abouti à des avortements spontanés, des morts fœtales et des avortements volontaires pour lesquels aucune malformation n'a été rapportée (en raison, selon les auteurs, du risque d'erreur possible dans le diagnostic de malformation dans ces situations). **Ainsi, parmi les 1558 grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie depuis le 1^{er} trimestre, 35 cas de malformations ont été observés, soit un taux de malformation de 2,2 % (95% CI : 1,6% – 3,1%).**

○ **Avec un groupe témoin non épileptique non traité**

[Hernandez-Diaz et al., 2012](#) ne rapportent aucune différence statistiquement significative du risque global de malformation à partir des données issues registre observationnel, prospectif Nord-Américain (Etats Unis et Canada) établi à Boston en 1997 (Registre NAAED). Ce registre intègre des cas prospectifs « purs », pour lesquels aucune information sur l'issue de grossesse n'est connue lors de l'inclusion et des cas prospectifs « traditionnels », pour lesquels quelques informations sur le fœtus sont connues, typiquement suite à l'échographie réalisée entre 16 et 20 SG. Les derniers publiés concernent la période d'étude (1997 – 2011) et les fréquences de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à une monothérapie antiépileptique utilisée au cours du 1^{er} trimestre de grossesse ont été comparées à deux groupes contrôles :

- population contrôle composée de femmes enceintes de l'entourage (amis et famille) non exposées aux antiépileptiques
- population de femmes enceintes exposées à la lamotrigine.

Ce registre inclut **1562 femmes exposées à la lamotrigine en monothérapie au 1^{er} trimestre rapporte 31 cas de malformations majeures, soit un taux de malformation de 2,0 % (1,4 – 2,8).** Cette fréquence est statistiquement inférieure à celle obtenue avec le valproate, le topiramate et le phénobarbital. Cette fréquence n'est pas statistiquement différente de celle rapportée dans le groupe contrôle non exposé pour lequel un taux de malformation de 1,1 % est rapporté (5/442), soit un RR = 1,8 (0,7 – 4,6). Dans le cadre de cette évaluation, le laboratoire a fourni une mise à jour des données issues de ce registre au 1^{er} janvier 2015, portant à 1887 le nombre de grossesses exposées à la lamotrigine seule au 1^{er} trimestre dans ce registre. Le taux de malformation rapporté est de 2,1% (1,5% - 2,9%) et le laboratoire précise que l'actualisation des données ne fait pas émerger de nouveau signal de sécurité. Cette fréquence n'étant pas statistiquement différente des enfants nés de femmes enceintes de l'entourage (amis et famille) non exposées aux antiépileptiques, avec un RR = 1,5 (0,7 – 3,4). A noter qu'il ne ressort pas non plus de différence statistiquement significative par comparaison à un groupe contrôle externe non exposé (RR = 0,9 (0,7 – 1,4)).

○ **Avec un groupe témoin épileptique non traité**

Aucune différence statistiquement significative du risque global de malformation n'est rapportée dans les 2 registres considérant un groupe contrôle épileptique non traité.

[Vajda et al., 2014](#) (Registre Australien). Registre observationnel, prospectif fondé en 1998 incluant des femmes traitées par antiépileptiques, quelle que soit l'indication. Les patientes qui n'ont pas été exposées à un antiépileptique au 1^{er} trimestre étaient incluses dans un groupe contrôle. Sur la période d'étude (1998 - 2013) et après exclusion des grossesses ayant conduit à un avortement spontané, 1725 grossesses ont été colligées, parmi lesquelles 153 non exposées à des antiépileptiques au 1^{er} trimestre. Parmi les 1572 grossesses exposées à un antiépileptique au moins au 1^{er} trimestre, 1141 recevaient une monothérapie antiépileptique. Les données ne mettent pas en évidence d'augmentation de la fréquence globale de malformations chez les enfants nés de femmes exposées à la lamotrigine en monothérapie au moins au 1^{er} trimestre de grossesse, avec un taux de 4,6 % (14/307) *versus* 3,3 % (5/153) pour le groupe contrôle de femmes épileptiques non exposées aux antiépileptiques, soit un RR = 1,40 (0,51 - 3,80). Dans la mise à jour publiée en 2015, les données vont dans le même sens, **avec un taux de malformations de 3,65 % (13/356) chez les enfants nés de mères traitées par lamotrigine *versus* 2,19 % (4/183) pour les enfants nés de mères épileptiques non exposées aux antiépileptiques, soit RR = 1,67 (0,55 - 5,05)** ([Vajda et al., 2016](#)). A noter que les données de ce registre sont incluses dans le registre EURAP.

Ce résultat est conforté par les données issues du registre observationnel, prospectif comportant le plus de grossesses exposées à la lamotrigine (registre UKEPR du Royaume Uni et d'Irlande ([Campbell et al., 2014](#))). Ce registre inclut les grossesses des femmes épileptiques, traitées ou non par antiépileptiques, en mono- ou polythérapie au 1^{er} trimestre de grossesse. Sont exclues les grossesses recueillies rétrospectivement, celles pour lesquelles un traitement antiépileptique n'a été administré qu'au 2nd ou 3^{ème} trimestre de grossesse. Les dernières données disponibles pour la lamotrigine concernent la période 1996 – 2012 et font état de **49 malformations majeures parmi les 2098 femmes exposées à la lamotrigine en monothérapie au 1^{er} trimestre, soit un taux de malformations majeures de 2,3 % (1,8 % – 3,1 %).** Cette fréquence n'est pas statistiquement différente ($p = 0,93$) de la fréquence de malformation globale rapportée chez les femmes épileptiques non traitées par antiépileptiques qui présentent un taux de malformations égal à 2,4 % (1,4 % – 4,1 %) (13/541).

- **Etudes rétrospectives**

- **Avec un groupe témoin non épileptique non traité**

[Kallen et al., 2013](#). Etude rétrospective d'enfants nés de mères épileptiques entre 1996 et 2011 en Suède, avec un recueil prospectif des données. La cohorte est constituée grâce au croisement du registre suédois des naissances, du registre suédois des malformations et des dossiers médicaux hospitaliers. Les enfants exposés aux antiépileptiques en début de grossesse ($n = 4437$) sont identifiés à partir du registre suédois des naissances, parmi lesquels 1084 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie, dont 37 présentant une malformation (soit une fréquence de 3,4 %). Après ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle, il n'est pas mis en évidence d'excès de risque pour la lamotrigine par rapport aux autres enfants inclus dans les registres (ORa = 1,08 (0,78 - 1,50)).

De la même manière, l'étude rétrospective basée sur le registre médical norvégien des naissances incluant tous les accouchements (> 12 semaines de grossesse), sur la période 1999 – 2011 ne met pas en évidence d'excès de risque de malformation chez les femmes enceintes exposées à la lamotrigine par rapport à un groupe contrôle composé des enfants nés de mères non épileptiques (et donc non traitées par antiépileptique) ([Veiby et al., 2014](#)). Les estimations de risque sont ajustées sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme et les pathologies chroniques maternelles (autre que l'épilepsie). Parmi les 833 femmes enceintes exposées à la lamotrigine en monothérapie pendant la grossesse (sans précision sur le trimestre), 28 cas de malformations ont été identifiées, soit une fréquence de 3,4 % *versus* une fréquence de 2,9 % chez les enfants nés de mères non épileptiques ($n = 771412$). La différence n'étant pas statistiquement significative (RR = 1,26 (0,87 - 1,84)). Il est à noter que la fréquence de malformations chez les enfants nés de mères épileptiques non traitées est semblable (2,8 % ; 106 /3773) à celui du groupe contrôle non épileptique non traité (2,9 %).

De plus, l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM rapport que le risque des 26 malformations congénitales majeures étudiées était légèrement plus élevé chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine que chez les enfants non exposés *in utero* (OR = 1.4 (1-1.9)) ([ANSM/CNAM 2017](#)).

- **Méta-analyses**

- **Avec un groupe contrôle (non épileptique ou épileptique non traité)**

Aucune différence statistiquement significative du risque global de malformation n'est rapportée dans la méta-analyse considérant un groupe contrôle non épileptique non traité.

En effet, [Meador et al., 2008](#) ont conduit une méta-analyse réalisée à partir des publications de cohortes de femmes épileptiques enceintes et de registres disponibles jusqu'en 2007, afin d'estimer les incidences des malformations congénitales chez les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques. Ont été regroupées 59 publications (de cohortes ou de registres, sans précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif) incluant 65 533 grossesses chez des femmes enceintes et 1 817 024 chez des femmes en bonne santé. Les auteurs rapportent une fréquence de malformations (majeures et mineures) égale à **2,91 % (2,00 – 3,82)** chez les enfants nés de mères traitées par lamotrigine en monothérapie *versus* 3,27 % (1,37 - 5,17) chez les femmes non épileptiques, la différence n'étant pas statistiquement significative.

Les méta-analyses réalisées par [Weston et al., 2016](#) à partir des études de cohortes prospectives, des études de cohortes constituées à partir des registres de grossesse et les essais cliniques randomisés publiés jusqu'à septembre, conduisent à la même conclusion. En effet, une fréquence de malformations (majeures) égale à **2,31 % (1,87 % – 2,78 % ; n = 4195 ; 7 études)** est rapportée chez les enfants nés de mères traitées par lamotrigine en monothérapie, qui ne diffère pas statistiquement de celui des groupes contrôles non épileptiques (RR = 1,68 (0,78 - 3,65) ; n = 1628) ou épileptiques non traitées (RR = 1,07 (0,64 - 1,77) ; n = 2453).

Tableau 22 : Taux de malformations observés dans les registres pour la lamotrigine utilisée en monothérapie et estimations de risque

Etude	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformations	% de malformations (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformations	% de malformations (IC95)	
ETUDES PROSPECTIVES									
Cunnington <i>et al.</i> , 2011 (Registre Lamotrigine GSK) – 1^{er} Trimestre	International (1992 – 2010) (Prospectif)	1558	35	2,2 % (1,6 - 3,1)	/	/	/	/	/
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP) – 1^{er} Trimestre	International (42 pays) (1999 – 2016) (Prospectif)	2514	74	2,9 % (2,3 - 3,7)	/	/	/	/	Référence
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED) – 1^{er} Trimestre	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	1562	31	2,0 % (1,4 – 2,8)	Groupe traité par lamotrigine	1562	31	2,0 % (1,4 – 2,8)	Référence
					Groupe non épileptique non traité	442	5	1,1 % (0,37 – 2,6)	1,8 (0,7-4,6) [†]
Vajda <i>et al.</i> , 2016 (Registre Epilepsie Australien) – 1^{er} Trimestre	Australie (1998-2013) (Prospectif)	356	13	3,65%	Groupe épileptique non traité	183	4	2,19 %	1,67 (0,55 - 5,05)
Campbell <i>et al.</i> , 2014 (Registre UKEPR) – 1^{er} Trimestre	UK - Irlande (1996-2012) (Prospectif)	2098	49	2,3 % (1,8 – 3,1)	Groupe traité par lamotrigine	2098	49	2,3 % (1,8 – 3,1)	Référence
					Groupe épileptique non traité	541	13	2,4 % (1,4 – 4,1)	Différence NS (p = 0,93)
ETUDES RETROSPECTIVES									
Kallen <i>et al.</i> , 2013 (Registres Suédois) – Début de grossesse	Suède (1995-2001) (Rétrospectif)	1084	37	3,40%	Population générale	1575847	49499	3,1 %	1,08 (0,78 - 1,50) ^{††}
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre des naissances norvégien) – Pendant la grossesse	Norvège (1999 – 2011) (Rétrospectif)	833	28	3,40%	Groupe non épileptique non traité	771412	/	2,9 %	1,26 (0,87 – 1,84)*
ANSM/CNAM (2017)	France (2011 - 2015) (Rétrospectif)	2950	40		Groupe non traité par antiépileptique		18620		1.4 (1-1.9)
META-ANALYSE									
Meador <i>et al.</i> , 2008 (Malfo mineures et maj.)	Méta-analyse (1970 - 2007)	1337	/	2,91 % (2,00 - 3,82)	Groupe non épileptique	108084	4487	3,27 % (1,37 – 5,17)	Différence NS
Weston <i>et al.</i> , 2016	Méta-analyse (jusqu'à 2015)	4195	/	2,31 % (1,87 – 2,78)	Groupe non épileptique	1560	36	/	1,68 (0,78 - 3,65)
					Groupe épileptique non traité	728	19	/	1,07 (0,64 - 1,77)

NS : non statistiquement significatif ; *Odd ratio ajustés sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme, la supplémentation en folate et les pathologies maternelles chroniques (autre que l'épilepsie) ; †Facteurs de confusion considérés (mais sans impact) : âge maternel, ethnicité, niveau d'éducation, consommation d'alcool, tabagisme, supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique, consommation de drogues, l'année et maladies chroniques.†† Ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle.

7.3.2 Types de malformations observées

▪ **Fentes orales :**

Les études fournissant des données sur le risque de fentes orales chez les enfants nés de mères traitées par lamotrigine en monothérapie sont résumées dans le Tableau 23.

Sur la base des données du registre Nord-américain antiépileptique et grossesse (NAAED) et sur la période 1997 – 2006, [Holmes et al., 2006 et 2008](#) mettent en évidence un risque accru de fentes orales. En effet, parmi les 684 grossesses incluses à l'analyse, 16 cas de malformations ont été observés dans les 5 premiers jours de vie, dont 5 cas de fentes orales (3 fentes palatines isolées, 1 fente labiale isolée et 1 fente labiopalatine bilatérale). Ainsi, les auteurs calculent une incidence de 7,3 ‰ *versus* 0,7 ‰ dans le groupe contrôle, conduisant à un excès de risque statistiquement significatif (RR = 10,4 (4,3 – 24,9)). Ce risque étant encore supérieur pour les fentes palatines isolées (RR = 21,0 (6,8 – 65,1)). Dans la mise à jour des données de ce registre, 7 cas de fentes orales ont été colligées parmi les 1562 grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie, soit une fréquence de 0,45 ‰. De plus, les auteurs ont compilé les données issues de 3 autres registres Epilepsie & grossesse (du laboratoire GSK, du Royaume Uni et Australien) et des 2 registres populationnels (Suédois et Danois), recensant 4 cas de fentes orales parmi les 1623 expositions à la lamotrigine seule (2,5 ‰), soit un RR = 3,5 (1,3 – 9,3), par comparaison à un groupe contrôle externe d'enfants non exposés nés dans un hôpital de Boston (0,7 ‰).

[Koo et Zavras, 2013](#) dans leur étude rétrospective de disproportionnalité conduite à partir de la base de données des effets indésirables de la FDA, sur la période 2004 – 2009, rapportent une fréquence supérieure de malformations orales et de la mâchoire pour la lamotrigine, par rapport à la fréquence de tous les autres effets indésirables contenus dans la base de données, sans atteindre la significativité statistique. Si cette étude constitue un signal potentiel en termes de malformations orales ou de la mâchoire, elle ne permet pas d'établir d'association au sens épidémiologique. De plus, il est à noter qu'elle pâtit d'un manque d'information sur les antécédents des patients, la durée et la nature du traitement (notamment en termes de traitements concomitants), ne permettant pas d'identifier et d'analyser les facteurs de risque potentiel.

Suite au signal émergent de l'étude de [Holmes et al., 2006 et 2008](#), une étude cas-témoin concernant les fentes orales a été conduite à partir des registres de malformations congénitales EUROCAT, enregistrant les malformations observées chez les nouveau-nés vivants, les morts fœtales (> 20 SG) et les avortements volontaires faisant suite à un diagnostic prénatal ([Dolk et al., 2008](#)). Cette étude a cherché à évaluer si l'exposition à la lamotrigine pendant le 1^{er} trimestre de grossesse est associée à un risque accru de fentes orales (comparativement aux autres types de malformations) par rapport aux femmes non épileptiques non traitées par antiépileptiques. Sur la période d'étude (1995 – 2005), les 19 registres inclus dans l'étude concernent environ 3,9 millions de naissances, parmi lesquelles 98075 cas de malformations (dont 86291 non chromosomiques). Sont éligibles 5511 cas de fentes orales (dont 4571 isolées) et 80052 cas d'autres malformations, parmi lesquels 72 ont été exposés *in utero* à la lamotrigine, dont 40 en monothérapie. Parmi les grossesses exposées à la lamotrigine, 2 cas de fentes orales et 38 cas d'autres malformations ont été recensées. Les auteurs ne constatent pas de surreprésentation de fentes orales isolées par rapport aux autres malformations dans le groupe traité par lamotrigine en monothérapie par rapport au groupe non épileptique, non traité par antiépileptique (ORa = 0,80 (0,11 – 2,85) après ajustement sur l'âge maternel). Il en est de même en ajoutant les fentes orales non isolées (ORa = 0,67 (0,10 – 2,34)). La même conclusion est obtenue pour les fentes palatines. Cette analyse a été réitérée dans le cadre d'une évaluation faite au niveau européen, en étendant la période d'étude jusqu'à 2011 et aboutit aux mêmes conclusions (ORa égaux à 1,40 (0,77 – 2,53) et 1,61 (0,66 - 3,94) respectivement pour les fentes faciales isolées et pour les fentes palatines isolées après ajustement sur l'âge maternel et du même ordre de grandeur en ajustant sur la région) ([Dolk et al., 2016](#)).

De la même manière, l'analyse de la fréquence de survenue de fentes orales réalisée par [Hunt et al., 2009](#) à partir du registre épilepsie & grossesse du Royaume Uni ne retrouve pas le sur-risque observé par [Holmes et al., 2008](#). En effet, parmi les 1229 grossesses (1151 naissances vivantes) exposées à la lamotrigine en monothérapie, 1 cas de fente labiopalatine est décrit, soit une fréquence de 0,87 ‰ (IC 95% : 0,015 ‰ - 0,49 ‰). Dans la mise à jour de ce registre, 2 cas de fentes ont été rapportés parmi les 2098 grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie, soit une fréquence de 0,95 ‰.

Les autres registres retrouvent des fréquences de fentes orales inférieures à celle observée dans le registre Nord-américain antiépileptique et grossesse, comprises entre 0 et 0,16 ‰, ce qui correspond

aux taux retrouvés en population générale (d'après EUROCAT¹¹ et Panamonta *et al.*, 2015). Enfin, les études populationnelles établies par croisements de registres ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative de risque de fentes orales chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie par rapport à la population non traitée (Kallen *et al.*, 2013 rapportent 4 cas de fentes parmi les 1084 grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie, soit un ORa = 2,14 (0,58-5,48) et Veiby *et al.*, 2014 retrouvent un OR = 0,7 avec un cas de fente orale parmi les 833 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie).

¹¹ <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>

Tableau 23 : Résumé des études portant sur les fentes orales après exposition *in utero* à la lamotrigine utilisée en monothérapie et estimations de risque

Etude	Méthodologie	Population cible				Population contrôle	
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de fentes orales (n)	% de fentes orales (IC 95%)	Estimation de risque	Type	% de fentes orales (n/N)
Vajda <i>et al.</i> , 2005 (Registre épilepsie Australien) [†] – 1^{er} Trimestre	Australie (1998-2003) (Prospectif)	128	0	0 %			
Registre NAAED – 1^{er} Trimestre (Holmes <i>et al.</i> , 2008) (Mise à jour : Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012)	USA - Canada (1997-2006) (Prospectif)	684	5 fentes orales isolées	0,73 %	Fentes orales isolées : RR = 10,4 (4,3 – 24,9)	Groupe non épileptique non traité	0,07 % (254/206 224)
			3 fentes palatines isolées	0,44 %	Fentes palatines isolées : RR = 21,0 (6,8 – 65,1)		0,02 % (43/206 224)
	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	1562	7	0,45 %			
Mawer <i>et al.</i> , 2010 (Cohorte)	UK(2000 - 2006) (Rétrospectif)	37	0	0 %			
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP) – 1^{er} Trimestre	International (42 pays) (1999 – 2010) (Prospectif)	2514	3	0,12 %			
Cunnington <i>et al.</i> , 2011 (Registre Lamotrigine GSK) – 1^{er} Trimestre	International (43 pays) (1992 – 2010) (Prospectif)	1558	2	0,13 %			
Registre UKEPR – 1^{er} Trimestre (Hunt <i>et al.</i> , 2009) (Mise à jour : Campbell <i>et al.</i> , 2014)	UK - Irlande (Prospectif)	1151	1	0,087 %			
	UK - Irlande (1996-2012) (Prospectif)	2098	2	0,095 %			
Källen <i>et al.</i> , 2013 (Registre des naissances suédois) – Début grossesse	Suède (1996 – 2011) (Rétrospectif)	1084	4	0,4 %	Fentes orales : ORa = 2,14 (0,58-5,48)	Population générale	/
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre des naissances norvégien) – Pendant grossesse	Norvège (1999 – 2011) (Rétrospectif)	833	1	0,12 %			
Dolk <i>et al.</i> , 2008 – 1^{er} Trimestre (Cas-témoin)	Europe (19 registres) (Rétrospectif)	40	2 fentes orales	5,0 % (% de fentes parmi les 40 malformations)	Fentes orales isolées : ORa = 0,80 (0,11 – 2,85)	Groupe non épileptique non traité	6,4 % (5467 fentes parmi les 85068 malformations)
		40	1 fente palatine	2,5 % (% de fentes palatines parmi les 40 malformations)	Fentes palatines isolées : ORa = 1,01 (0,03–5,57)		4,1 % (3524 fentes parmi les 85068 malformations)

RR : risque relatif ; OR : odd ratio ; [†] d'après Holmes *et al.*, 2008

▪ **Autres types de malformations :**

Les études fournissant une description des malformations (autres que les fentes orales) observées chez les enfants nés de mères traitées par lamotrigine en monothérapie sont résumées dans le Tableau 24. Les études suivantes n'identifient pas de sur-risque d'autres types de malformation pour la lamotrigine par rapport à différents groupes contrôles :

- [Tomson et al., 2011](#) : anomalies de fermeture du tube neural, anomalies cardiaques, hypospadias, polydactylies, anomalies rénales, malformations multiples, en comparaison au valproate, au phénobarbital et à la carbamazépine (aucune analyse statistique réalisée).
- [Campbell et al., 2014](#) : anomalies de fermeture du tube neural, anomalies cardiaques, anomalies urogénitales/hypospadias et squelettiques, statistiquement inférieures par rapport au valproate.
- [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) : anomalies de fermeture du tube neural, anomalies cardiaques, hypospadias, par rapport à un groupe témoin externe (naissances d'un hôpital de Boston) (aucune analyse statistique réalisée).
- [Kallen et al., 2013](#) : toutes anomalies cardiaques, anomalies du septum cardiaque, hypospadias, pied bot et poly/syndactylie par rapport à la population générale.
- [Veiby et al., 2014](#) : hypospadias, anomalies circulatoires, musculo-squelettiques, génitales, digestives, respiratoires, urinaires, septum cardiaque, par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques non traitées par antiépileptiques.
- [Dolk et al., 2016](#) : système nerveux, yeux, oreille/face/cou, cardiaque, système digestif, paroi abdominale, urinaire, génitale, dysplasies squelettiques et anomalies, par rapport à la fréquence constatée dans la population contrôle non épileptique non traitée par antiépileptique.

De plus, une étude exploratoire a également été réalisée en marge de l'étude cas-témoin conduite à partir des registres de malformations congénitales EUROCAT ([Dolk et al., 2008](#)). Cette étude a consisté à comparer la fréquence de 37 types ou sous-groupes de malformation observés avec la lamotrigine par rapport à la fréquence constatée dans la population contrôle non épileptique non traitée par antiépileptique. Parmi les 37 comparaisons, une augmentation statistiquement significative est rapportée pour le pied bot (5 cas observés *versus* 1,7 attendu). Néanmoins, les auteurs notent qu'au vu du nombre de comparaisons réalisées et avec un seuil de significativité à 5%, une différence significative liée au hasard est attendue pour 2 comparaisons. Ainsi, les auteurs concluent que cette analyse exploratoire ne fait pas ressortir de sous-groupes de malformations constituant un sujet de préoccupation, et que dans le cas où un excès de risque existerait, il n'est pas spécifique. Cette analyse a été réitérée et publiée par [Dolk et al., 2016](#), en incluant 2 registres supplémentaires (soit 21 registres) et en étendant la période d'étude à 2011. Dans cette analyse, le sur-risque de pied-bot associé à la monothérapie par lamotrigine apparaît statistiquement significatif dans la population générale de l'étude ($OR_a = 1,83$ (1,01 – 3,31), après ajustement sur la région de recueil) mais diminue et n'est plus statistiquement significatif dans une étude indépendante, c'est-à-dire basée sur une population qui n'était pas incluse dans l'analyse exploratoire publiée en 2008 ($OR_a = 1,43$ (0,66 – 3,08) ; avec 7 cas supplémentaires de pieds bots). S'agissant du risque de pied-bot, les auteurs concluent qu'ils n'ont pas trouvé de preuve indépendante forte d'un risque de pied-bot suite à leur signalement initial. Le rapporteur de la variation déposée au niveau européen concluait que « Given the multiple testing involved in the original signal production, and the lack of independent evidence, the authors concluded that there is weak evidence of an association between lamotrigine monotherapy and clubfoot, but encourage other studies to analyse their data to keep this under surveillance ». Enfin, cette étude rapporte un sur-risque statistiquement significatif d'anomalies respiratoires ($n = 9$) pour la lamotrigine en monothérapie (6,1 % *versus* 2,2 % ; $p < 0,05$) avec des anomalies très hétérogènes mais 5 cas de sténose des voies aériennes supérieures (pas d'analyse statistique spécifique sur les sténoses des voies aériennes supérieures). A noter qu'au vu du nombre de comparaisons réalisées ($n = 51$ types ou sous-groupes de malformation) et avec un seuil de significativité à 5 %, une différence significative liée au hasard est attendue pour 2,5 comparaisons. Ainsi, ce risque de sténose des voies aériennes supérieures pour lequel il n'a pas été réalisé d'analyse statistique spécifique et qui n'a pas été identifié dans les autres études, est à surveiller, et nécessite des études complémentaires, pour le confirmer/infirmier.

De plus, l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM rapporte que comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les enfants nés de grossesses exposées à la lamotrigine ($N=2\ 950$) avaient un risque significativement plus élevé de communication interauriculaire ($OR : 1,8$ [1,0 - 3,4]) et un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative, de communication inter-ventriculaire ($OR : 1,4$ [0,8-2,6]) et de coarctation de l'aorte ($OR : 3,1$ [0,8-8,0]). Cette augmentation du risque de cardiopathie était du même ordre de grandeur que les grossesses aient été exposées à une dose de lamotrigine inférieure ($N=2\ 314$) ou supérieure ($N=636$) à 300 mg/j ([ANSM/CNAM 2017](#)). Ce résultat doit être interprété avec prudence, sachant que la population de femmes sous lamotrigine était

plus favorisée (avec une fréquence de CMU-C seulement de 15%) et a pu bénéficier de procédures de dépistage ou de diagnostic plus performantes. Les ajustements effectués sur les variables socio-économiques disponibles (indice de défavorisation, CMU-C) ont peut-être été insuffisants pour neutraliser le risque de confusion lié à des filières de soins différentes.

Tableau 24 : Types de malformations observées dans les registres, avec la lamotrigine utilisée en monothérapie et comparaisons aux autres antiépileptiques

Etude	Méthodologie	Anomalies cardiovasculaires					Hypospadias					Anomalies de fermeture du tube neural					Autres types de malformations avec LTG
		VPA	CBZ	LTG	PB	Externe	VPA	CBZ	LTG	PB	Externe	VPA	CBZ	LTG	PB	Externe	
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP)	International (42 pays) (1999 – 2010) (Prospectif)	34/1381 (2,46 %)	28/1957 (1,43 %)	15/2514 (0,60 %)	8/294 (2,72 %)	/	22/1381 (1,59 %)	10/1957 (0,51 %)	6/2514 (0,24 %)	1/294 (0,34 %)	/	16/1381 (1,16 %)	7/1957 (0,38 %)	1/2514 (0,04 %)	2/294 (0,68 %)	/	8 rénales ; 8 gastro-intestinales ; 6 multiples ; 27 autres (non précisées)
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED)	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	8/323 (2,5 %)	3/1033 (0,29 %)	3/1562 (0,19 %)	5/199 (2,5 %)	0,33 %	5/323 (3,1 %)	1/1033 (0,19 %)	0/1562 (0 %)	1/199 (0,97 %)	0,04 %	4/323 (1,2 %)	3/1033 (0,29 %)	2/1562 (0,13%)	0/199 (0 %)	0,12 %	19 autres malformations (non précisées)
Campbell <i>et al.</i> , 2014 (Registre UKEPR)	UK - Irlande (1996-2012) (Prospectif)	14/1220 (1,1 %)	14/1657 (0,8 %)	9/2098 (0,4%)	/	/	15/1220 (1,2 %)	5/1657 (0,3 %)	10/2098 (0,5%)	/	/	13/1220 (1,1 %)	4/1657 (0,2 %)	2/2098 (0,1%)	/	/	8 gastro-intestinales ; 3 squelettiques ; 15 autres malformations (non précisées)
Cunnington <i>et al.</i> , 2011 (LTG registry)	International (43 pays) (1992 – 2010) (Prospectif)	/	/	11/ 1558 (0,71 %)	/	/	/	/	2/ 1558 (0,13 %)	/	/	/	/	3/ 1558 (0,19 %)	/	/	1 SNC ; 3 gastro-intestinales ; 5 rénales ; 6 musculo-squelettiques ; 2 cutanées ; 2 hernies diaphragmatiques
Källen <i>et al.</i> , 2013 (Registre des naissances)	Suède (1996 – 2011) (Rétrospectif)	23/697 (3,3 %)	13/1511 (0,9 %)	10/1084 (0,9 %)	/	/	20/697 (2,9 %)	5/1511 (0,33 %)	3/1084 (0,28 %)	/	/	/	/	/	/	/	1 pied bot ; 3 poly/syndactylie ; 16 autres (non précisées)
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre des naissances)	Norvège (1999 – 2011) (Rétrospectif)	/	/	/	/	/	4/333 (1,2 %)	2/685 (0, 29 %)	4/833 (0,48 %)	/	OR = 2,2 (NS)	/	/	/	/	/	13 circulatoires ; 15 musculo-squelettiques ; 8 septum cardiaques ; 4 génitales ; 4 digestives ; 2 respiratoires ; 2 urinaires ; 3 autres

En gras : différence statistiquement significative par rapport à la lamotrigine ; CBZ : Carbamazépine ; LTG : Lamotrigine ; PB : Phénobarbital ; VPA : valproate ; SNC : système nerveux central

7.3.3 Relation dose-effet

Parmi les études s'étant intéressées à la relation entre la dose de lamotrigine et le risque malformatif, seuls [Tomson et al., 2018](#) ont constaté une fréquence de malformations environ doublée pour des doses supérieures à 325 mg/j (4,3 % ; n = 644) *versus* inférieures ou égales à 325 mg/j (2,5 % ; n = 1870), alors même que le taux global de malformations n'était pas augmenté dans cette étude. *A contrario*, dans le registre conduit par le laboratoire GSK basé sur 1523 grossesses exposées en monothérapie au 1^{er} trimestre, la fréquence de malformations ne diffère pas selon la dose maximale administrée au cours du 1^{er} trimestre. Néanmoins, les auteurs notent le faible nombre de grossesses exposées au-delà de 600 mg ([Cunnington et al., 2011](#)). De la même manière, [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) n'identifient pas de relation dose-effet pour la lamotrigine, avec une dose médiane identique chez les enfants présentant ou non une malformation (300 mg/j). Un constat similaire est établi par [Campbell et al., 2014](#) qui ne retrouvent pas de différence statistiquement significative de la dose moyenne de lamotrigine chez les enfants porteurs d'une malformation par rapport aux enfants sans malformation. Cependant, les auteurs observent une augmentation de la fréquence de malformations avec la dose journalière d'antiépileptique. Cette augmentation n'étant pas statistiquement significative pour la lamotrigine (doses inférieures ou égales à 200 mg/j (n = 1143) *versus* supérieures à 400 mg/j (n = 267)). Enfin, à partir du registre australien portant sur un effectif plus faible (307 grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie), [Vajda et al., 2014](#) ne rapportent pas de relation dose-effet statistiquement significative pour la lamotrigine.

Tableau 25 : Taux de malformations en fonction de la posologie de lamotrigine, observés dans les registres Antiépileptiques & Grossesse

Etude	Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures % (IC 95 %)	Estimation de risque ajustée par rapport à la plus faible dose du groupe
Cunnington et al., 2011	0 - 100 mg	276	2,5 %	
	101 – 200 mg	556	1,6 %	
	201 – 300 mg	274	3,6 %	
	301 – 400 mg	220	1,4 %	
	401 – 600 mg	153	3,3 %	
	601 – 1200 mg	44	/	
Tomson et al., 2018	≤ 325 mg	1870	2,5 % (1,8 – 3,3)	Référence
	> 325 mg	644	4,3 % (2,9 – 6,2)	1,68 (1,01 – 2,80)
Hernandez-Diaz et al., 2012	Dose médiane de 300 mg/j	1562	Dose médiane similaire chez les mères d'enfants porteurs ou non de malformations	
Campbell et al., 2014	0 - ≤ 200 mg	1143	2,1 % (1,4 – 3,1)	Référence
	> 200 - ≤ 400 mg	665	2,4 % (1,5 – 4,0)	1,15 (0,61 – 2,18)
	> 400 mg	267	3,4 % (1,9 – 6,5)	1,63 (0,75 – 3,54)

7.4 Troubles neuro-développementaux

7.4.1 QD/QI

En premier lieu, sont rapportés les résultats des études prospectives ayant évalué les Quotients de développement (QD) et les Quotients intellectuels (QI) des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie (Meador *et al.*, 2009 ; Bromley *et al.*, 2010 ; Nadebaum *et al.*, 2011a,b ; Meador *et al.*, 2012 ; Meador *et al.*, 2013 ; Rihtman *et al.*, 2013 et Baker *et al.*, 2015), ainsi que de la méta-analyse conduite par Bromley *et al.*, 2014, qui inclut trois de ces études. A noter que les études de Gopinath *et al.*, 2015 et Thomas 2007 et 2008 ne sont pas rapportées ici puisqu'une seule grossesse exposée à la lamotrigine seule a été incluse dans chacune de ces études. Les études considérées et leurs résultats sont résumés dans le Tableau 26, en les classant par âge des enfants au moment de l'évaluation.

Le QI des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine seule a été évalué et suivi longitudinalement aux âges de 2-3 ans (n = 84) ; 4,5 ans (n = 73) et 6 ans (n = 74) (Meador *et al.*, 2009 ; Meador *et al.*, 2012 ; Meador *et al.*, 2013). Dans cette étude prospective multicentrique NEAD (*Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs*), les femmes enceintes traitées par antiépileptiques ont été recrutées entre octobre 1999 et février 2004, au sein de 25 centres d'épilepsie au Royaume Uni et aux Etats Unis. Le QI a été évalué en aveugle (quant à l'exposition de l'enfant), selon des échelles validées (*Bayley Scales of Infant Development* ou *Differential ability scales* selon l'âge des enfants), 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.

Aux 3 âges de suivi, les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ont les QI global, verbal et non verbal parmi les plus élevés des 4 antiépileptiques étudiés (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et valproate). Les auteurs rapportent que les QI des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine sont statistiquement supérieurs à ceux des enfants exposés *in utero* au valproate (d'environ 10 points de QI global, quel que soit l'âge). A noter que chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine, une différence statistiquement significative est observée entre le QI verbal et le QI non verbal, pour lesquels les scores moyens ne sont pas affectés (105 (102 – 107) *versus* 108 (105 – 110)).

Dans l'étude prospective multicentrique longitudinale conduite par le « *Liverpool and Manchester neurodevelopment group* » un suivi longitudinal des enfants nés de mères épileptiques recrutées dans 11 hôpitaux dans la région de Liverpool et Manchester a été réalisé jusqu'à l'âge de 6 ans (Bromley *et al.*, 2010 et Baker *et al.*, 2015). Les examens ont été réalisés en aveugle (quant à l'exposition de l'enfant), selon des échelles validées (*Griffiths mental development scales* ou *Differential ability scales* suivant l'âge des enfants). 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. Les auteurs ne rapportent pas de différence de QD chez enfants de moins de 2 ans, exposés *in utero* à la lamotrigine (n = 34) par rapport aux enfants nés de femmes non épileptiques non traitées (n = 230 ; p = 0,21) ou par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées (n = 27 ; p = 0,16). De la même manière, à l'âge de 6 ans, les QI global, non verbal et spatial des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (n = 30) ne diffèrent pas statistiquement de ceux des enfants nés de mères non épileptiques non traitées et leurs QI global, verbal, et spatial sont statistiquement supérieurs à ceux des enfants exposés *in utero* au valproate.

De la même manière, mais sur un petit effectif, les données issues du registre grossesse Australien pour les femmes épileptiques ne mettent pas en évidence de différence de QI entre les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie (n = 9) et le QI moyen (Nadebaum *et al.*, 2011a,b). Dans ce registre prospectif, les enfants ont été examinés à un âge compris entre 6 et 8 ans, en aveugle du traitement et selon un test de QI validé (*Wechsler Intelligence Scale for Children*) et un test de langage (*Clinical Evaluation of Language Fundamentals* (CELF)). Aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre le niveau socioéconomique et le QI des mères traitées par lamotrigine et des autres groupes de monothérapie. Les scores des tests de QI et de langage des enfants exposés à la lamotrigine ne sont pas statistiquement différents des scores attendus (moyenne de 100), et les résultats du test du langage sont statistiquement supérieurs à ceux des enfants exposés au valproate (p = 0,025).

L'étude prospective conduite dans le Centre d'information israélien sur les agents tératogènes, ne met pas en évidence de différence statistiquement significative de QI verbal, non verbal et global (évalués par l'échelle de Stanford-Binet) chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (indications épilepsie et psychiatrie) par rapport aux enfants non exposés *in utero* aux antiépileptiques ou exposés au valproate (Rihtman *et al.*, 2013). Après sollicitation des femmes ayant contacté le Centre entre 2001 et 2006, ont été recrutés 30 enfants nés de mères traitées par valproate (âge moyen = 52,0 mois) ; 42 nés

de mères traitées par lamotrigine (âge moyen = 50,1 mois) et 52 enfants non exposés (âge moyen = 59,9 mois). A noter que les auteurs font état de différences statistiquement significatives entre les enfants du groupe contrôle et les enfants du groupe lamotrigine en termes d'âge (enfants du groupe contrôles plus âgés que ceux nés de mères traitées par lamotrigine) et de niveau d'éducation maternel, paramètre pour lequel les auteurs rapportent qu'il a un impact sur le QI verbal et le domaine « sensitivity » du test Sensory Profile.

[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. 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. Les auteurs notent que 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. S'agissant de la lamotrigine, en raison de méthodologies et de présentation des données différentes, la réalisation d'une méta-analyse n'a pas été possible. Néanmoins, les auteurs fournissent des estimations de la différence de QD/QI entre les enfants prénatalement exposés à la lamotrigine et ceux du groupe contrôle. S'agissant du QD, il n'est pas montré d'association par comparaison :

- aux enfants nés de femmes non épileptiques, avec une différence égale à -1,00 [-5,75 ; 3,75] (sur la base de l'étude de [Bromley et al., 2010](#))
- aux enfants nés de femmes épileptiques non traitées, avec une différence égale à -5,00 [-10,70 ; 0,70] (sur la base de l'étude de [Bromley et al., 2010](#))
- aux enfants exposés *in utero* à la carbamazépine seule, avec une différence égale à -3,00 [-9,29 ; 3,29] (sur la base de l'étude de [Meador et al., 2009](#))
- aux enfants exposés *in utero* à la phénytoïne seule, avec une différence égale à -7,00 [-14,48 ; 0,48] (sur la base de l'étude de [Meador et al., 2009](#))

A contrario, il est rapporté 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]).

S'agissant du QI, il n'est pas montré d'association par comparaison :

- aux enfants nés de femmes non épileptiques, avec une différence égale à -4,00 [-8,32 ; 0,32] (sur la base de l'étude de [Bromley et al., 2010](#))
- aux enfants nés de femmes épileptiques non traitées, avec une différence égale à -1,00 [-7,48 ; 5,48] (sur la base de l'étude de [Bromley et al., 2010](#))
- aux enfants exposés *in utero* à la carbamazépine seule, avec une différence égale à -1,62 [-5,44 ; 2,21] (sur la base de l'étude de [Bromley et al., 2010](#) et [Meador et al., 2013](#))
- aux enfants exposés *in utero* à la phénytoïne seule avec une différence égale à 1,00 [-3,47 ; 5,87] (sur la base de l'étude de [Meador et al., 2013](#))

A contrario, l'exposition prénatale à la lamotrigine (n = 84) est associée à des scores de QI d'environ 10 points supérieurs à ceux observés chez les enfants exposés *in utero* au valproate (VPA versus LTG : -10,80 [-14,42 ; -7,17]) ([Bromley et al., 2014](#)).

Tableau 26 : Résumé des études portant sur les quotients de développement et intellectuels des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb d'enfants	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
ETUDES PROSPECTIVES												
Bromley <i>et al.</i> , 2010	Royaume Uni (2000 - 2006) (Prospectif)	QD	Moyen : 10 mois (4 mois - 2 ans)	Griffiths mental development scales	34	QD = 99 (94,2–103,2)	Non épileptique non traitée	230	QD = 100 (98,9 – 102,1)	Pas de différence SS (p = 0,210)	QI maternel, statut socio-économique et âge gestationnel	Pas de différence SS pour les 5 sous domaines
Liverpool and Manchester Neurodevelopment group	Evaluation en aveugle						Epiléptique non traitée	27	QD = 104 (100,5 – 107,6)	Pas de différence SS (p = 0,155)		Différence SS pour 1 sous domaine « Hand and eye coordination »
							Valproate	42	QD = 92 (87,2–96,4)	Pas de différence SS (p = 0,087)		Différence SS pour 2 sous domaines « Personal and social » et « Locomotor »
							Carbamazépine	34	QD = 98 (94,0 – 102,5)	Pas de différence SS (p = 0,763)		Pas de différence SS pour les 5 sous domaines
Meador <i>et al.</i> , 2009	Royaume-Uni et USA (1999 - 2004) (Prospectif)	QD/QI	2-3 ans	- Differential ability scales (> 2 ans) ; - Bayley Scales of Infant Development (à 2 ans)	84	QI = 101 (98 - 104) QIv = 97 (92 - 101) QIInv = 106 (102 – 111)	Valproate	53	QI = 92 (88 - 97) QIv = 84 (79 - 89) QIInv = 99 (93 – 104)	Différence SS QIglobal : (p = 0,009)	Age maternel, QI maternel, dose standardisée, âge gestationnel à la naissance et supplémentation préconceptionnelle en acide folique.	
NEAD	Evaluation en aveugle						Carbamazépine	73	QI = 98 (95 - 102)	Pas de différence SS de QI global		
							Phénytoïne	48	QI = 99 (94 - 104)			
Meador <i>et al.</i> , 2012	Royaume-Uni et USA (1999 - 2004) (Prospectif)	QD/QI	4,5 ans	- Differential ability scales (> 2 ans) ;	73	QI = 106 (102 - 109) QIv = 99 (96 - 102) QIInv = 108 (105 – 112)	Valproate	39		Différence SS QIglobal : (p = 0,0056)		
NEAD	Evaluation en aveugle											

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb d'enfants	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
Rihtman <i>et al.</i> , 2013 Centre d'information Israélien sur les agents tératogènes	Israël (2001 - 2006) (Prospectif)	QI	3 ans – 6 ans et 11 mois (moy : 40 mois)	Standford-Binet intelligence scales	41	QI = 105,56 (12,49) QIv = 102,78 (14,16) QInv = 108,27 (11,80)	Non exposé	52	QI = 108,71 (10,20) QIv = 105,27 (11,76) QInv = 112,06 (11,02)	Pas de différence SS	Différences SS entre les enfants du groupe contrôle et les enfants du groupe lamotrigine en termes d'âge ; de niveau d'éducation maternel (niveau supérieur chez les mères du groupe contrôle), mais pas en termes de durée d'allaitement, de statut marital et de revenu annuel.	Groupe contrôle de convenance (selection par bouche à oreille), mais pas de différence SS par rapport à un échantillon aléatoire de la population (utilisé lors d'une étude précédente) en termes de sexe, statut socio-économique, âge gestationnel à la naissance, QI parentaux et QIglobal, verbal et non verbal des enfants.
							Valproate	29	QI = 103,93 (10,0) QIv = 101,38 (11,73) QInv = 106,56 (10,32)	Pas de différence SS		
Meador <i>et al.</i> , 2013 NEAD	Royaume-Uni et USA (1999 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI	6 ans	Differential ability scales	74	QI = 108 (105 - 111) QIv = 105 (102 - 107) QInv = 108 (105 - 110)	Valproate	49	QI = 98 (95 - 102) QIv = 97 (94 - 100) QInv = 101 (104 - 106)	Différence de SS QIglobal (p = 0,0003), QIv et QInv	Age maternel, le QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation préconceptionnelle en acide folique.	- QI verbal : Retard des enfants exposés <i>in utero</i> à la carbamazépine apparaît moindre qu'à l'âge de 3 ans
							Carbamazépine	61	QI = 106 (103 - 109)			
							Phénytoïne	40	QI = 109 (105 - 113)	Pas de différence SS de QI global		

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb d'enfants	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
Baker <i>et al.</i> , 2015 Liverpool and Manchester Neurodevelopment group	Royaume Uni (2000 - 2006) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI verbal, QI non verbal, QI spatial, QI global	6 ans	Differential ability scales	30	QI = 103 (11) QIv = 99 (13) QInv = 103 (12) QIspatial = 107 (12)	Non épileptique non traitée	213	QI = 107 (12) QIv = 103 (12) QInv = 106 (13) QIspatial = 108 (13)	Pas de différence SS pour le QI global et les 3 sous domaines	QI maternel, statut socio-économique et âge gestationnel	
							Epileptique non traitée	25	QI = 104 (13) QIv = 99 (12) QInv = 104 (14) QIspatial = 105 (13)			
Nadebaum <i>et al.</i> , 2011a,b Registre Australien	Australie (2007 - 2009) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI	6-8 ans (âge moyen : 7,4 ans)	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)	9	QI = 105,1 (5,7) QIv = 99,3 (7,3) QInv = 108,7 (7,3)	Population générale		100	Pas de différence SS pour le QI global et les 2 sous domaines	Pas de différence SS du niveau socio-économique et des QI des mères traitées par lamotrigine et celles des autres groupes de traitement en monothérapie	Comparaison au score attendu en population générale Petit effectif
META-ANALYSES												
Bromley <i>et al.</i> , 2014	Méta-analyse (jusqu'à mai 2014) Etudes prospectives	QD		Test de Griffiths	34		Non épileptique non traitée	230		Aucune différence SS	Etude incluse : Bromley <i>et al.</i> , 2010	Différence : -1,00 [-5,75 ; 3,75]
		QD		Test de Griffiths	34		Epileptique non traitée	27		Pas de différence SS	Etude incluse : Bromley <i>et al.</i> , 2010	Différence : -5,00 [-10,70 ; 0,70]
		QD		Test de Bayley	57		CBZ	43		Pas de différence SS	Etude incluse : Meador <i>et al.</i> , 2009	CBZ <i>versus</i> LTG : Différence : -3,00 [-9,29 ; 3,29]
		QD		Test de Bayley	57		VPA	28		Différence SS	Etude incluse : Meador <i>et al.</i> , 2009	VPA <i>versus</i> LTG : Différence : -12,00 [-20,31 ; -3,69]

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb d'enfants	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
		QD		Test de Bayley	57		PHE	38		Pas de différence SS	Etude incluse : Meador <i>et al.</i> , 2009	PHE <i>versus</i> LTG : Différence : -7,00 [-14,48 ; 0,48]
		QI			29		Non épileptique non traitée	210		Pas de différence SS	Etude incluse : Bromley <i>et al.</i> , 2010	Différence : -4,00 [-8,32 ; 0,32]
		QI			29		Epileptique non traitée	25		Pas de différence SS	Etude incluse : Bromley <i>et al.</i> , 2010	Différence : -1,00 [-7,48 ; 5,48]
		QI			84		CBZ	78		Pas de différence SS	Etudes incluses : Meador <i>et al.</i> , 2013 ; Bromley <i>et al.</i> , 2010	CBZ <i>versus</i> LTG : Différence : -1,62 [-5,44 ; 2,21]
		QI			84		VPA	74		Différence SS	Etudes incluses : Meador <i>et al.</i> , 2013 ; Bromley <i>et al.</i> , 2010	VPA <i>versus</i> LTG : Différence : -10,80 [-14,42 ; - 7,17]
		QI			74		PHE	40		Pas de différence SS	Etude incluse : Meador <i>et al.</i> , 2013	PHE <i>versus</i> LTG : Différence : 1,00 [-3,87 ; 5,87]

7.4.2 Retards de développement

Selon les études, les retards de développement ont été étudiés au travers de la catégorisation des scores de QD ou QI (Bromley *et al.*, 2010 ; Cummings *et al.*, 2011 ; Nadebaum *et al.*, 2011a,b ; Meador *et al.*, 2013 ; Baker *et al.*, 2015) et au travers du recours au soutien scolaire (Baker *et al.*, 2015). Les études disponibles sont résumées dans le Tableau 16.

Dans l'étude du « *Liverpool and Manchester neurodevelopment group* », la proportion d'enfants d'âge préscolaire présentant un QD global ≤ 84 n'est pas statistiquement différente ($p = 0,223$) pour le groupe lamotrigine (5/34 ; 15 %) par rapport au groupe contrôle non épileptique non traité (18/230 ; 8 %).

De même, chez les enfants de 6 ans, il n'a pas été mis en évidence de risque accru de QI < 85 ni de besoin accru en soutien scolaire chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (1/30 ; 3,3 %) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques non traitées (5/213 ; 2,3 %), soit un OR = 1,0 (0,1 – 8,7) (Bromley *et al.*, 2010 et Baker *et al.*, 2015), après ajustement sur les paramètres influant sur le QI de l'enfant, à savoir le QI maternel, le statut socio-économique et l'âge gestationnel. Ce résultat est conforté par l'absence de différence en termes de soutien scolaire (à l'âge de 6 ans) chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (1/30 ; 3,3 %) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (5/213 ; 2,3 %), avec un OR = 1,0 (0,1 – 8,7) et un RR = 1,0 (0,1 - 7,4) (Baker *et al.*, 2015).

De la même manière, dans l'étude NEAD, à l'âge de 2-3 ans, 12 % des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ($n = 84$) présentent un QD/QI < 85 ce qui est statistiquement inférieur aux fréquences rapportées chez les enfants exposés *in utero* aux autres monothérapies considérées (valproate (37 %), phénytoïne (31 %) et carbamazépine (20 %)) (Meador *et al.*, 2009). Si cette étude tient compte des paramètres pertinents (âge maternel, le QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation préconceptionnelle en acide folique), ce résultat n'est pas retrouvé en considérant uniquement les enfants évalués à chaque âge, ce qui pourrait être lié à une perte de puissance statistique. Dans cette tranche d'âge, il n'est pas non plus rapporté de différence statistique entre les antiépileptiques pour ce qui est de la survenue de QD/QI < 70 .

A l'âge de 6 ans, la proportion d'enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ($n = 74$) présentant un QI < 85 est statistiquement inférieure à celle d'enfants exposés *in utero* aux autres monothérapies considérées (valproate (16 %), carbamazépine (8 %) ou phénytoïne (3 %)). Aucune différence n'étant observée en ce qui concerne la survenue de QI < 70 (Meador *et al.*, 2013).

Une conclusion similaire est obtenue dans l'étude de cohorte d'Irlande du Nord, par rapport à des enfants nés de mères non épileptiques. Cette étude prospective composée d'enfants de moins de 8 ans, recrutés chez les participants au registre UK Epilepsy and Pregnancy Register (1996 – 2004), compare 35 enfants nés de mères exposées à la lamotrigine à 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 des expositions, selon des échelles validées (*Bayley Scale of Infant Development* et *Griffiths Scale of Infant Development* selon l'âge des enfants). Après ajustement sur l'âge et le sexe de l'enfant et le statut socio-économique, la fréquence de retards (scores d'intelligence inférieurs à la moyenne moins un écart type) ne diffère pas entre les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (1/35 ; 3 %) et les enfants nés de mères non épileptiques non traitées (2/44 ; 5 %), avec un ORa = 1,1 (0,1 - 13,7) (Cummings *et al.*, 2011). De la même manière, l'étude australienne ne rapporte aucun trouble du langage (sévère, modéré ou léger, en fonction de l'écart à la valeur moyenne) chez les 9 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (Nadebaum *et al.*, 2011a,b).

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, sur la base des études prospectives publiées jusqu'à mai 2014. S'agissant du risque du retard de développement (QI < 1 SD), en compilant les études de Meador *et al.*, 2013 et Bromley *et al.*, 2013, les auteurs rapportent :

- Une absence de différence de retard chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (2/74 ; 5 %) par rapport aux enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (5/61 ; 8 %), avec un RR = 2,28 (0,63 – 8,22) (CBZ *versus* LTG) ;
- Un risque statistiquement inférieur de retard chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (2/74 ; 5 %) par rapport à ceux exposés ou au valproate (8/49 ; 16 %), avec un RR = 4,87 (1,50 – 15,78) (VPA *versus* LTG).

Tableau 27 : Résumé des études portant sur les troubles des apprentissages et les retards en termes de quotients de développement et intellectuels des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire		
					Nb d'enfants	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Type	Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée					
ETUDES PROSPECTIVES														
Bromley <i>et al.</i> , 2010 Liverpool and Manchester Neurodevelopment group	Royaume Uni (2000 - 2006) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD ≤ 84	Moyen : 10 mois (4 mois - 2 ans)	Griffiths mental development scales	34	n = 5 (15%)	Non épileptique non traitée	230	n = 18 (8%)	Pas de différence SS (p = 0,223)	QI maternel, statut socio-économique et âge gestationnel	Subsets du QD ≤ 84 : augmentation SS de scores ≤ 84 dans 2 domaines (non verbal et intégration oculo-manuelle) . Pas de différence SS dans les 3 autres domaines (sociabilité/autonomie, locomoteur et langage).		
							Epileptique non traitée	27	n = 2 (7%)	/				
							Valproate	42	n = 12 (29%)	/				
							Carbamazépine	48	n = 8 (16%)	/		Valproate : RR = 3,6 (1,76 – 7,57) par rapport contrôle		
Meador <i>et al.</i> , 2009 Meador <i>et al.</i> , 2011 NEAD	Royaume-Uni et USA (1999 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD/QI < 85	2-3 ans	- Differential ability scales (> 2 ans) ; - Bayley Scales of Infant Development (à 2 ans)	84	n = 10 (12 %)	Valproate	53	n = 20 (37 %)	Différence SS	Age maternel, QI maternel, dose standardisée, âge gestationnel à la naissance et supplémentation préconceptionnelle en acide folique.		Différence observée en considérant l'ensemble des enfants, <u>mais non retrouvée</u> en considérant uniquement les enfants ayant été évalués à chaque âge.	
							Carbamazépine	73	n = 15 (20 %)	Différence SS				
							Phénytoïne	48	n = 15 (31 %)	Différence SS				
		QD/QI < 70			84	n = 3 (3 %)	Valproate	53	n = 7 (13 %)	Pas de différence SS		Idem en considérant uniquement les enfants ayant été évalués à chaque âge.		
		Carbamazépine					73	n = 3 (4 %)	Pas de différence SS					
		Phénytoïne					48	n = 2 (5 %)	Pas de différence SS					
Cummins <i>et al.</i> , 2011 Registre UKEPR	Irlande (1996 – 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD/QI < 1 SD	< 8 ans (moy : 3 ans)	- Bayley Scale of Infant Development (≤ 3,5 ans) ;	35	n = 1 (3 %)	Non épileptique non traitée	44	n = 2 (5 %)	ORa = 1,1 (0,1 – 13,7)	Age et sexe de l'enfant, exposition antiépileptique et statut socio-économique (autres facteurs testés mais non retenus : poids de naissance, niveau éducationnel maternel.	ORa (valproate/ref) = 26,1 (4,9 - 139)		

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Facteurs d'ajustement	Commentaire			
					Nb d'enfants	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Type	Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée			Estimation de risque		
				- Griffiths Scale of Infant Development (> 3,5 ans)							fréquence des crises pendant la grossesse (≥ 5 crises généralisées tonico-cloniques) et durée d'allaitement)			
Baker <i>et al.</i> , 2015 Liverpool and Manchester Neurodevelopment group	Royaume Uni (2000 - 2006) (Prospectif)	QI ≤ 84	6 ans	Differential ability scales	30		Non épileptique non traitée	213		Pas de différence SS	QI maternel, statut socio-économique et âge gestationnel	Augmentation SS pour valproate (quelle que soit la dose) et autres monothérapies		
	Evaluation en aveugle	Besoin en soutien scolaire		/		n = 1 (3,3 %)	Non épileptique non traitée	213	n = 5 (2,3 %)	OR = 1,0 (0,1 – 8,7) RR = 1,0 (0,1 – 7,4)				
Meador <i>et al.</i> , 2013	Royaume-Uni et USA (1999 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI < 85	6 ans	Differential ability scales	74	n = 2 (5 %)	Valproate	49	n = 8 (16 %)	Différence SS	Age maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation préconceptionnelle en acide folique.	Idem en considérant uniquement les enfants ayant été évalués à chaque âge.		
							Carbamazépine	61	n = 5 (8 %)	Différence SS				
							Phénytoïne	40	n = 2 (3 %)	Différence SS				
		QI < 70			74	n = 0 (0 %)	Valproate	49	n = 2 (4 %)	Pas de différence SS		Idem en considérant uniquement les enfants ayant été évalués à chaque âge.		
							Carbamazépine	61	n = 1 (2 %)	Pas de différence SS				
							Phénytoïne	40	n = 0 (0 %)	Pas de différence SS				
Nadebaum <i>et al.</i> , 2011a,b Registre Australien	Australie (2007 - 2009) (Prospectif) Evaluation en aveugle	Score langage < 85	6-8 ans (âge moyen : 7,4 ans) 6-8 ans	Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF)	9	n = 0 (0 %)	/	/	16 %	Pas de différence SS	Pas de différence SS du niveau socio-économique et des QI des mères traitées par carbamazépine et celles des autres groupes de traitement en monothérapie	Comparaison au score attendu en population générale. Différence SS par rapport au score attendu pour polythérapie incluant valproate, mais pas SS pour les autres groupes de traitement (lamotrigine,		
		Score langage : 78-85				n = 0 (0 %)	/	/	10 %	Pas de différence SS				
		Score langage : 71-77				n = 0 (0 %)	/	/	4 %	Pas de différence SS				

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb d'enfants	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Type	Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée		
		Score langage ≤ 70				n = 0 (0 %)	/	/	2 %	Pas de différence SS	valproate et polythérapie sans valproate)
META-ANALYSE											
Bromley <i>et al.</i> , 2014	Méta-analyse (jusqu'à mai 2014)	QI < 1SD			83		CBZ	76		Pas de différence SS	Etudes incluses : Meador <i>et al.</i> , 2013 ; Bromley <i>et al.</i> , 2013 CBZ <i>versus</i> LTG : RR : 2,28 [0,63 ; 8,22]
	Etudes prospectives	QI < 1SD			83		VPA	74		Différence SS	Etudes incluses : Meador <i>et al.</i> , 2013 ; Bromley <i>et al.</i> , 2013 VPA <i>versus</i> LTG : RR : 4,87 [1,50 ; 15,78]

NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs)

7.4.3 Troubles du comportement

Dans l'étude conduite en 2018 par l'ANSM et la CNAM, l'incidence des troubles mentaux et du comportement (toutes catégories de diagnostics confondues) au cours du suivi était plus élevée parmi les enfants exposés à la lamotrigine pendant la grossesse que parmi les enfants non exposés (ANSM/CNAM 2018). Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né, le risque global de diagnostic de troubles mentaux et du comportement au cours du suivi était plus élevé parmi les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse comparé aux enfants non exposés (HR = 1,6 (1,2-2,1)). Le risque de « retard mental » était 2,4 fois plus élevé parmi les enfants exposés à la lamotrigine comparé aux enfants non exposés (HR= 2,4 (1,4-4,0)) et le risque de « troubles du développement psychologique » 1,5 fois plus élevé (HR = 1,5 (1,0-2,1)). Cependant, 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 associés.

Les risques de « troubles envahissants du développement » et de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Concernant les indicateurs de recours aux soins, seul le risque de recours à un orthoptiste était significativement augmenté parmi l'ensemble des enfants exposés à la lamotrigine après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né (HR = 1,1 (1-1,2)). Parmi les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, seul le risque de recours à un orthophoniste était augmenté (HR = 1,3 (1-1,6)).

- **Le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité** chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ont été investigués par 3 études (Veiby *et al.*, 2013 ; Cohen *et al.*, 2011 et 2013 et Rihtman *et al.*, 2013)

Le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité a été évalué au sein de la cohorte prospective NEAD (USA/Royaume Uni). Les troubles de type inattentif ou mixte, ont respectivement été évalués par le biais du domaine « inattention » ou des domaines « inattention » et « hyperactivité », de l'échelle BASC (*Behavior assessment system for children*). A l'âge de 3 ans, l'évaluation conduite par les parents ne rapporte pas de surrisque chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (~15 %) par rapport à la fréquence de survenue aux Etats Unis (7 %) (Cohen *et al.*, 2011). Dans l'étude à 6 ans, d'après les résultats aux questionnaires complétés par les enseignants (n = 36 ; 19,4 %), les enfants exposés à la lamotrigine apparaissent plus à risque d'avoir des troubles à type de Déficit d'attention / hyperactivité, par rapport à la fréquence de survenue aux Etats Unis (7 %). Néanmoins ce résultat n'est pas retrouvé par les questionnaires complétés par les parents (n = 61 ; 11,5 %), ni en considérant les enfants pour lesquels le questionnaire a été complété par les parents et les enseignants (n = 31 ; 12,9 %) (Cohen *et al.*, 2013). Il convient de noter que dans cette étude, seules des échelles comportementales ont été utilisées (complétées par les parents ou les enseignants ; sans score seuil), sans qu'aucune évaluation clinique n'ait été réalisée. Ainsi, comme précisé par les auteurs, il s'agit d'enfants à risque de présenter un trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, et non d'enfants présentant ce type de trouble, ce qui limite la comparaison réalisée par les auteurs, à savoir par rapport à la fréquence de survenue de ce type de trouble aux Etats Unis (7%). D'autre part, 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).

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 de trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez les enfants de 3 ans exposés *in utero* à lamotrigine (3/44 ; 7,0 %) par comparaison aux enfants nés de mères non épileptiques non traitées (n= 43571 ; 4 %), avec un OR = 1,5 (0,4 – 4,8). Il est à noter que l'évaluation est réalisée en administrant des questionnaires construits dans le cadre de cette étude (en mélangeant 2 questionnaires), par les mères des enfants et sans diagnostic clinique (Veiby *et al.*, 2013).

Dans l'étude prospective de Rihtman 2013, le test de Conners, qui évalue les problèmes de comportement et d'attention complété par les parents et les enseignants n'a pas montré de différence entre les 41 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine et les 52 enfants du groupe contrôle. Il faut toutefois noter qu'aucun diagnostic clinique n'a été réalisé.

- Les **troubles du spectre autistique** (TSA) chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ont été investigués par 4 études (Veiby *et al.*, 2013 ; Bromley *et al.*, 2008 et 2013 ; Christensen *et al.*, 2013 et Wood *et al.*, 2015). A noter que l'étude publiée par Bromley *et al.*, 2008 étant l'étude préliminaire de celle publiée par Bromley *et al.*, 2013, seule cette dernière est reprise dans le présent rapport. + méta-analyse Bromley 2014 ?

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 ») chez les 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 qu'il n'y a pas d'évaluation diagnostique mais une estimation 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). Il ne s'agit donc pas de diagnostic d'autisme mais de symptômes évocateurs de traits autistiques. 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 n'a pas montré d'augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux à type de TSA, trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ou dyspraxie chez des enfants âgés de 6 ans exposés à la lamotrigine. En effet, des troubles neurodéveloppementaux 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).

De la même manière, 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 les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie (Wood *et al.*, 2015). Il convient de noter que l'effectif des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine est extrêmement faible (n = 9).

Dans l'étude rétrospective, basée sur le registre danois des naissances portant sur 655615 enfants nés entre 1996 et 2006, les troubles autistiques ont été évalués chez 647 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie (Christensen *et al.*, 2013). Les résultats ont été ajustés 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). Après 14 ans de suivi, les enfants exposés à la lamotrigine ont un risque absolu de TED de 1,2 % (8/647) et d'autisme infantile de 0,6 % (4/647) *versus* respectivement 0,83 % dans la population contrôle (5426/654747) et 0,31 % dans la population contrôle (2062/654747). A noter que dans l'ensemble de la base le risque absolu de TED et d'autisme infantile sont respectivement de 1,53 % (1,47 - 1,58%) et 0,48 % (0,46-0,51%). Ainsi, les auteurs ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative de risque de TED et d'autisme infantile chez les enfants nés de mères traitées par lamotrigine, avec des risques instantanés respectivement égaux à 1,7 (0,8 - 3,5) et 1,7 (0,5 - 5,2).

Bromley *et al* 2014, cite des données non publiées (en lien avec la publication de Cummings 2011) rapportant une prévalence de 0% des TSA parmi 35 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine, sans groupe contrôle.

7.4.4 Domaines spécifiques

▪ **Fonctions motrices**

L'étude prospective multicentrique conduite par le « *Liverpool and Manchester neurodevelopment group* » menée chez les enfants de moins de 2 ans n'a pas mis en évidence de différence dans le domaine de la motricité de l'échelle de Griffiths chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ($n = 41$) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques ($n = 230$; $p = 0,733$) (Bromley et al., 2010). *A contrario*, un retard (score ≤ 84) statistiquement significatif dans le domaine de la coordination oculomotrice est rapporté par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques, en ajustant sur les facteurs de confusion pertinents et suite à une évaluation en insu. Ce risque n'a pas été retrouvé dans une étude conduite chez 41 enfants nés de mères traitées par lamotrigine (âge moyen = 50,1 mois) par comparaison à un groupe contrôle non traité (Rihtman et al., 2013). Néanmoins, cette étude rapporte des scores inférieurs chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine dans les 2 autres domaines du test de « Beery-Buktenica developmental test of visual-motor integration » et en termes de motricité fine et globale, lorsqu'évaluées par le test « Miller function and participation scales (M-FUN) », mais différence non retrouvée *via* le test « Little developmental coordination disorder questionnaire ». Il convient de noter que cette étude est de faible qualité méthodologique, notamment de par son manque d'insu, la constitution d'un groupe contrôle de « convenance » et de l'absence de prise en compte de facteurs pertinents.

L'étude du développement moteur chez les enfants de 3 ans au sein de la cohorte prospective NEAD (USA/Royaume Uni) par le biais du test BSID II (Bayley Scales of Infant Development, motor scale) n'a pas révélé de différence de scores moyens ajustés entre les 4 antiépileptiques étudiés (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et valproate) (Cohen et al., 2011). A noter que ce test a été conduit par un évaluateur externe, en insu quant à l'exposition.

Dans la cohorte prospective Norvégienne MoBA (Mother & Child Cohort Study), il n'a pas été mis en évidence d'excès de risque statistiquement significatif de retard de développement moteur, que ce soit en termes de motricité fine ou motricité ou globale, chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ($n = 65$ enfants de 18 mois et $n = 44$ enfants de 36 mois), évalué par le biais du questionnaire « *Ages and Stages Questionnaire* » complété par les mères (Veiby et al., 2013).

▪ **Fonctions exécutives**

Les fonctions exécutives ont été évaluées chez les enfants de 6 ans au sein de la cohorte prospective NEAD (USA/Royaume Uni) par le biais de deux tests « Behavior rating inventory of executive function (BRIEF) » et « Developmental neuropsychological assessment (NEPSY ; executive index) ». Les 74 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine obtiennent un score moyen (107 (104-109)) statistiquement supérieur à celui des enfants exposés *in utero* au valproate (*via* le NEPSY) et non différent des autres antiépileptiques étudiés (carbamazépine, phénytoïne et valproate) (*via* le BRIEF, avec un score de 100 (97-103)) (Meador et al., 2013). De la même manière, aucune différence n'est rapportée chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine par rapport aux enfants du groupe contrôle au BRIEF complété par les parents ou les enseignants dans l'étude de Rihtman et al., 2013.

▪ **Fonctions adaptatives**

Dans la cohorte prospective NAAED (Deshmukh et al., 2016), le fonctionnement adaptatif a été évalué chez des enfants de 3 à 6 ans, à l'aide de l'échelle de Vineland II. Les scores d'évaluation du fonctionnement adaptatif n'étaient pas statistiquement différents de la moyenne attendue chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ($n = 104$; $p = 0,006$). Après ajustement sur l'âge maternel, le niveau d'éducation, la prise d'acide folique, la consommation de tabac et d'alcool, l'âge gestationnel et le poids de naissance, les scores moyens étaient statistiquement différents entre les 3 groupes d'antiépileptiques étudiés ($p = 0,0117$), avec le score le plus élevé obtenu dans le groupe lamotrigine (103,5 (95% CI : 101-106) *versus* 95,6 (95% CI : 91-100) pour le valproate, et 100,8 (95% CI 98-103) pour la carbamazépine). Les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine avaient moins souvent des niveaux adaptatifs modérément bas ou bas que les enfants du groupe valproate. Enfin, l'évaluation des sous-domaines ne montre pas de différence entre les scores des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine et ceux exposés à la carbamazépine.

Le fonctionnement adaptatif a été évalué au sein de la cohorte prospective NEAD (USA/Royaume Uni) chez les enfants de 3 et de 6 ans par le biais du test ABAS II (Adaptive behavior assessment system) complété par les parents et les enseignants. A l'âge de 3 ans, l'analyse ne montre pas de différence

statistiquement significative entre les scores moyens des 4 antiépileptiques étudiés (carbamazépine, lamotrigine (n = 72), phénytoïne et valproate). A l'âge de 6 ans, les scores obtenus chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (n = 60) sont statistiquement supérieurs à ceux des enfants exposés au valproate (p = 0,0252 ; 100 (97-104) *versus* 94 (89-98)), après ajustement sur la dose standardisée et le niveau d'éducation maternel à l'âge de 3 ans et sur le QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation en acide folique (Cohen *et al.*, 2011 et 2013).

▪ **Autres domaines**

Dans la cohorte prospective Norvégienne MoBA (Mother & Child Cohort Study) conduite sur la période d'étude 1999 – 2008 et parmi les domaines non décrits précédemment, il n'a pas été mis en évidence d'excès de risque statistiquement significatif en termes **d'aptitudes sociales** (« personal social skills ») chez les enfants de 18 mois exposés *in utero* à la lamotrigine (n = 65). A l'âge de 36 mois, les auteurs ne rapportent pas de sur-risque au niveau de **l'aptitude à communiquer** (« communication skills ») ou en termes de symptômes d'**agressivité** (« aggressive symptoms ») chez les 44 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques, mais rapportent un risque accru de difficulté à faire des phrases (« sentence skills » ; OR = 2,8 (1,2 – 6,9)) (Veiby *et al.*, 2013). Cette étude est à considérer avec précaution puisque seules des échelles comportementales ont été utilisées (complétées par les parents ou les enseignants), sans qu'aucune évaluation clinique n'ait été réalisée) et que des paramètres potentiellement confondant, tel que le QI maternel n'ont pas été pris en considération. *A contrario*, dans l'étude de Bromley *et al.*, 2010 ajustant sur les facteurs de confusion pertinents et par comparaison à des enfants de femmes non épileptiques, il n'est pas mis en évidence de retard (score ≤ 84) statistiquement significatif dans les **domaines du langage et de la sociabilité/autonomie** (du test de Griffiths) (n=34), en ajustant sur les facteurs de confusion pertinents et suite à une évaluation en insu. Néanmoins, un sur-risque de retard non verbal (score ≤ 84) est identifié dans cette étude, sans que le score global du test de Griffiths ne soit affecté, et sans que le score ne soit statistiquement différent du groupe contrôle (p=0,104).

Au sein de la cohorte prospective NEAD (USA/Royaume Uni), il a également étudié les **fonctions mnésiques** (n=74) (Meador *et al.*, 2013) et de **créativité** (n=42) par le biais du test TCAM (*Torrance Thinking Creatively in Action and Movement*) (Mc Vearry *et al.*, 2009), toutes deux évaluées par un examinateur externe. Pour ces deux fonctions, les auteurs mettent en évidence que les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ont les scores les plus élevés parmi les enfants exposés aux antiépileptiques étudiés (carbamazépine, valproate et phénytoïne (uniquement étudiée pour les fonctions mnésiques)) et statistiquement supérieurs à ceux des enfants exposés *in utero* au valproate.

Les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ont des scores statistiquement inférieurs à ceux des enfants du groupe contrôle non traité pour la majorité des sous domaines des tests « **Sensory Profile** » et « **Short Sensory Profile** » (Rihtman *et al.*, 2013). Néanmoins il convient de noter que les échelles de profil sensoriel ne sont pas diagnostiques mais symptomatiques et que cette étude est de faible qualité méthodologique, notamment de par l'absence d'évaluation en insu, la constitution d'un groupe contrôle de « convenance » et de l'absence de prise en compte de facteurs confondants pertinents.

7.5 Données de pharmacovigilance

7.5.1 Méthodes

Tel qu'indiqué dans la partie Matériel et méthodes, 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.

S'agissant des troubles neuro-développementaux, les données du laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) sont issues de 2 extractions dans sa base de données de pharmacovigilance, réalisées sur 2 périodes successives :

- troubles neurodéveloppementaux jusqu'au 12 février 2015,
- troubles neurodéveloppementaux du 13 février 2015 au 1^{er} septembre 2015,

en utilisant les critères présentés dans le tableau suivant :

1 ^{ère} période : tous les cas jusqu'au 12 février 2015	2 ^{ème} période : cas du 13 février 2015 au 1 ^{er} septembre 2015
- Lamotrigine comme médicament suspect ou concomitant - Sous-population : enfants de moins de 12 ans	
Termes MedDRA pour l'extraction des cas de troubles neurodéveloppementaux : PT correspondant aux termes du chapitre V (troubles mentaux et du comportement) de la CIM 10 : - retard mental (F70-F79) - troubles du développement psychologique (F80-F89) - troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	

7.5.2 Résultats

La requête sur la 1^{ère} période a permis d'identifier 200 cas de troubles neurodéveloppementaux. Après exclusion par la firme des 181 observations où les enfants étaient traités directement par lamotrigine, le laboratoire a fourni des informations sur **19 observations avec exposition *in utero* à la lamotrigine**, dont 9 cas ont été notifiés par des professionnels de santé, 3 par des patients, 5 provenaient d'une autorité de santé, 1 provenant du registre lamotrigine et grossesse (sans information complémentaire), 2 provenant de la littérature (références non précisées). La requête sur la 2^{ème} période a ramené **1 cas supplémentaire**. Les données disponibles sur ces 20 cas sont présentées dans le Tableau 28.

Dans ces 20 cas, la responsabilité éventuelle de la lamotrigine dans les troubles du développement ne peut pas être évaluée pour les raisons suivantes (en gras dans le tableau ci-dessus) :

- Association au valproate notamment (4 cas)
- Autre cause potentielle : malformations (2 cas)
- Diagnostic de trouble du développement non retenu (3 cas)
- Manque d'informations : sur la période d'exposition notamment (6 cas), sur les antécédents maternels/familiaux, la description et/ou l'évaluation des troubles, les traitements associés (3 cas)

Tableau 28 : Résumé des données de pharmacovigilance relatives aux troubles neurodéveloppementaux des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine

Confirmé médicalement	Indication	Age maternel	Dose (mg/j)	Période d'exposition	Traitements associés	Effet notifié	Autres informations
Oui	Epilepsie	32	100	Toute grossesse	Valproate (toute grossesse)	Retard mental, dysfonction motrice	Malformations congénitales multiples et anomalie chromosomique sans information
Oui	Epilepsie	Inconnu	300	Toute grossesse	Valproate (avant grossesse jusqu'à ?)	Retard de développement	Microcéphalie, atrophie cérébrale sévère
Oui	Epilepsie	26	100	Inconnue	Valproate (période inconnue)	troubles du spectre autistique	Aucune information
Oui	Epilepsie	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Valproate Perphénazine Orphénadrine (période inconnue)	Retard mental, trouble cognitif, déficit de l'attention/hyperactivité	Mère présentant un trouble mental non précisé Enfant traitée par valproate jusqu'à l'âge de 10 mois. A 18 mois : retard cognitif et psychomoteur. A 4 ans : troubles du langage, des fonctions sensorimotrices, difficultés de concentration, du contrôle des impulsions, de l'attention
Oui	Trouble bipolaire	Inconnu	Inconnue	Jusqu'à 6 SA	Tous au 1 ^{er} trimestre : Fluoxétine Clonazépam Alprazolam Lorazépam	Retard de développement	Enfant présentant des malformations multiples non précisées
Oui	Trouble bipolaire	38	200	Toute grossesse	amphétamine/ dextroamphétamine Toute grossesse : fluoxétine esoméprazole métoclopramide	Retard de développement moteur	Aucune information sur les amphétaminiques Troubles associés chez l'enfant : hypothyroïdie congénitale, sténose du pylore A 9 mois : ne rampe pas
Oui	Crises tonico-cloniques généralisées	26	300	Toute grossesse	Aucun	Retard de développement	Malformation cérébrale sans autre information
Non	Epilepsie	25	500	Toute grossesse	Aucun	Retard de développement	Pas de retard selon le médecin de l'enfant qui ne marche pas à 14.5 mois
Inconnu	Trouble bipolaire	40	200	Toute grossesse	Aucun	Trouble développement du langage	Notion de mise en place d'un shunt sans autre information (localisation ? indication ?) A 20 mois : retard de langage et de la marche
Inconnu	Epilepsie	30	500	Inconnue	Aucun	Syndrome d'Asperger	
Oui	Inconnue	Inconnu	100	Toute grossesse	Toute grossesse : duloxétine quétiapine insuline	Coordination anormale	à ne pas retenir comme trouble du développement car symptômes apparus à 36 heures de vie (sevrage néonatal) à 3 ans : développement et croissance normaux
Inconnu	Inconnue	Inconnu	Inconnue	Inconnue	Inconnu*	Retard de développement	Aucune information
Inconnu	Inconnue	Inconnu	Inconnue	1 ^{er} trimestre	Inconnu*	Retard de développement	Aucune information

Confirmé médicalement	Indication	Age maternel	Dose (mg/j)	Période d'exposition	Traitements associés	Effet notifié	Autres informations
Inconnu	Epilepsie	Inconnu	600	Inconnue	Inconnu*	syndrome de Gilles de la Tourette	Aucune information
Inconnu	Inconnue	Inconnue	400	Inconnue	Inconnu*	Trouble du développement du langage	Aucune information
Non	Epilepsie	Inconnu	Inconnue	Inconnue	Inconnu*	Retard de développement	Hydronéphrose bilatérale diagnostiquée à 20SA Surdité unilatérale, syndrome dysmorphique
Inconnu	Inconnue	Inconnu	Inconnue	Inconnue	Inconnu*	Déficit de l'attention/hyperactivité	Aucune information
Oui	Inconnue	Inconnu	400	Inconnue	Inconnu*	Trouble de l'attention	à ne pas retenir comme trouble du développement : baisse de vigilance chez le nouveau-né, évolution favorable (durée non précisée)
Inconnu	Trouble bipolaire	Inconnu	100	Inconnue	Inconnu*	Coordination anormale	Aucune information
Oui	Epilepsie	36	Inconnue	Toute grossesse	Aucun	Troubles du langage QI bas (64) Comportement autistique	Mère : un 1er enfant en bonne santé Enfant né à terme par césarienne, poids 3.94 kg Bronchite spastique sévère à 6 mois Marche à l'âge de 18 mois Troubles du langage dans les suites QI évalué à 5 ans a priori Pas d'information sur les antécédents familiaux, sur les tests réalisés chez l'enfant, sur le QI des parents

Inconnu* : pas d'information sur la présence ou non de médicaments associés

7.6 Contraception

Le RCP actuel de la spécialité princeps mentionne, concernant l'effet de la lamotrigine sur la pharmacocinétique des contraceptifs hormonaux : « Dans une étude chez 16 femmes volontaires, une dose de maintien de 300 mg de lamotrigine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la composante éthinylestradiol dans l'association d'une pilule contraceptive orale. Il a été observé une légère augmentation de la clairance orale de la composante lévonorgestrel, conduisant à des réductions moyennes de l'ASC et de la Cmax respectivement de 19 % et 12 %. Les mesures des taux sériques de FSH, LH et d'œstradiol pendant l'étude ont indiqué quelques pertes de suppression de l'activité hormonale ovarienne chez quelques femmes, bien que la mesure de la progestérone sérique ait indiqué qu'il n'y a eu aucune preuve hormonale de l'ovulation chez aucun des 16 sujets. L'impact de la légère augmentation de la clairance du lévonorgestrel, et des modifications des taux sériques de FSH et de LH, sur l'activité ovulatoire ovarienne est inconnu (voir rubrique 4.4). Les effets des doses de lamotrigine autres que 300 mg/jour n'ont pas été étudiés et il n'y a pas eu d'études avec d'autres spécialités à base d'hormones féminines. ».

8 Lévétiracetam

8.1 Données animales

▪ Données issues du RCP du princeps

Aucun effet indésirable n'a été observé chez le rat mâle ou femelle sur la fertilité ni sur le taux de reproduction, à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m² ou de l'exposition) administrées aux parents et à la génération F1.

Deux études du développement foëto-embryonnaire (DFE) ont été réalisées chez le rat à 400, 1200 et 3600 mg/kg/jour. À 3600 mg/kg/jour, dans une seule des études de DFE, une légère diminution du poids foëtal associée à une augmentation marginale des variations/anomalies mineures du squelette ont été observées. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité embryonnaire et aucune augmentation de l'incidence des malformations. Le NOAEL (niveau sans effet indésirable observé) était de 3600 mg/kg/jour pour les rates gravides (12 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m²) et de 1200 mg/kg/jour pour les foëtus.

Quatre études du développement embryo-foëtal ont été réalisées chez le lapin, couvrant les doses de 200, 600, 800, 1200 et 1800 mg/kg/jour. Le niveau de dose de 1800 mg/kg/jour a induit une toxicité maternelle marquée et une diminution du poids foëtal, associées à une augmentation des anomalies cardio-vasculaires/squelettiques chez les foëtus. Le NOAEL était < 200 mg/kg/jour pour les mères et de 200 mg/kg/jour pour les foëtus (égal à la MRHD évaluée en mg/m²).

Une étude du développement périnatal et postnatal a été réalisée chez le rat avec des doses de lévétiracétam de 70, 350 et 1800 mg/kg/jour. Le NOAEL était ≥ 1800 mg/kg/jour pour les femelles F0 et pour la survie, la croissance et le développement de la descendance F1 jusqu'au sevrage (6 x la MRHD évaluée en mg/m²).

Des études réalisées sur des rats et des chiens nouveau-nés et juvéniles ont démontré l'absence d'effets indésirables sur les paramètres standards d'évaluation du développement ou de la maturation à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour, (6 à 17 fois la MRHD évaluée en mg/m²).

▪ Données additionnelles

Le lévétiracetam n'est pas tératogène chez le rat et le lapin. A doses équivalentes aux doses humaines, chez le rat, des réductions de poids et des anomalies squelettiques mineures ont été rapportées. Une étude chez le rat ne retrouve pas d'effet délétère sur les fonctions cognitives de petits exposés *in utero* au lévétiracetam (25 mg/kg/j) ([Ozyurek et al., 2010](#)). A 50 et 100 mg/kg/j, l'acquisition de certains réflexes est altérée mais les fonctions cognitives restent normales.

8.2 Données pharmacocinétiques

Le lévétiracetam passe le placenta ([Tomson et al., 2007](#)). Les concentrations retrouvées dans le cordon ombilical sont identiques aux concentrations plasmatiques maternelles. L'élimination urinaire du lévétiracetam augmente au cours de la grossesse ([Westin et al., 2008](#)) et une augmentation de la posologie peut être nécessaire. Des concentrations plasmatiques jusqu'à 2 fois diminuées ont été observées lors du troisième trimestre de grossesse. Une surveillance du taux plasmatique doit être envisagée. Les taux de lévétiracetam se rééquilibrent environ une semaine après accouchement.

8.3 Risque malformatif

Plusieurs registres ont été mis en place.

▪ Etudes prospectives

[Tomson et al., 2018](#). Registre International (*International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy* EURAP). Registre collectant de façon prospective les données de 42 pays (800 médecins participants) entre 1999 et 2016. Les données ont été recueillies avant l'issue de grossesse, en post accouchement et 1 an après.

→ 17 cas de malformations ont été rapportés parmi les 599 grossesses exposées au lévétiracetam en monothérapie, soit une fréquence de 2,8 % (1,7 – 4,5).

[Mawhinney et al., 2013](#). Registres du Royaume-Uni et Irlande (*UK epilepsy and Pregnancy registry* UKEPR). Il s'agit de 2 registres des grossesses de femmes exposées aux antiépileptiques (entre 1996 et 2008), de même méthodologie, ayant fusionnés. Les données sont prospectives, recueillies à 2

moments (à l'inclusion avant issue de grossesse et 3 mois après accouchement). Le registre inclut des femmes exposées dès le 1^{er} trimestre aux antiépileptiques en mono- ou polythérapie.

→ **2 malformations majeures (hernie inguinale, malformation œsophagienne) ont été rapportées sur 304 grossesses (suivies de façon prospective) de femmes exposées au lévétiracetam en monothérapie au cours du 1^{er} trimestre (soit 0,7 %).**

→ 19 malformations sur 367 grossesses de femmes ayant été exposées à une polythérapie (soit 5,2%).

[Hernandez-Diaz et al., 2012](#). Registre Nord-Américain (*North American antiepileptic drug Pregnancy Registry NAAED*). Il s'agit d'un registre prospectif des grossesses de femmes sous antiépileptiques (inclues entre 1997 et 2011). Les données de consommation de médicaments ont été obtenues par questionnaires téléphoniques à l'inclusion, à 7 mois de grossesse et après accouchement. Les dossiers médicaux ont également été consultés pour les données cliniques concernant les enfants. Onze malformations ont été recensées sur 450 naissances (2,4 %) d'enfants exposés *in utero* au lévétiracetam. Le risque de malformation ne diffère pas de celui du groupe témoin (enfants non exposés aux antiépileptiques) : RR = 2,2 (0,8 – 6,4). Dans le cadre de cette évaluation, le laboratoire a fourni une mise à jour des données issues de ce registre au 1^{er} janvier 2015, portant à 711 le nombre de grossesses exposées au lévétiracetam seul au 1^{er} trimestre dans ce registre (avec un recueil purement prospectif dans environ 65 % des grossesses). Sont rapportées 15 cas de malformations congénitales, soit une fréquence de 2,1 %. Il est précisé que cette fréquence est similaire à celle rapportée chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (2,1 %). Ces données étant du même ordre de grandeur mais apportant un nombre important de données supplémentaires, ces données seront utilisées dans la présente analyse.

[Vajda et al., 2012](#). Registre Australien (*Australian Pregnancy Registry*). Il s'agit d'un registre prospectif mis en place en 1999. Les données de consommation de médicaments ont été obtenues par questionnaires téléphoniques à l'inclusion, à 7 mois de grossesse, après accouchement et 1 an après.

→ 22 suivis de grossesses exposées à lévétiracetam et aucune malformation relevée.

[Ten Berg et al., 2006](#) rapportent le suivi prospectif de 23 femmes exposées au lévétiracetam pendant la grossesse en monothérapie (n=13) ou en polythérapie (n=10). Six enfants étaient de petit poids, 1 cas de hernie inguinale a été signalé.

▪ Etudes rétrospectives

[Kallen et al., 2013](#). Registre Suédois. Croisement des données du registre des naissances Suédois et des données de prescriptions de médicaments (base de données de prescriptions) pendant la grossesse. C'est un registre rétrospectif incluant des enfants nés entre 1995 et 2001.

→ 151 enfants exposés *in utero* au lévétiracetam (57 en mono- et 94 en polythérapie) avec 1 cas de malformation (soit 0,7%).

[MØlgaard-Nielsen et al., 2011](#). Registre Danois. Croisement des données du registre des naissances Danois (1996 à 2008) et des données de prescriptions de médicaments (base de données de prescriptions) pendant la grossesse. C'est un registre rétrospectif.

→ 58 naissances d'enfants sans malformation de mères exposées au cours du 1^{er} trimestre de grossesse au lévétiracetam.

[Veiby et al., 2014](#). Registre Norvégien. Données obtenues à partir du registre des naissances Norvégien. Les données d'exposition ont été recueillies en rétrospectif au moment de l'accouchement.

→ 118 femmes exposées en monothérapie au lévétiracetam (entre 2009 et 2014) avec 2 cas de malformations (soit 1,7%).

[Brochure investigateur, 2011](#). Plusieurs femmes ont eu une grossesse au cours des études cliniques. Cinquante-quatre grossesses ont été répertoriées ([Investigator's Brochure, 2011](#)) avec 11 fausses couches spontanées, 1 grossesse extra-utérine, 16 IVG, 26 naissances avec 3 enfants porteurs de malformation (1 syndactylie + 1 tétralogie de Fallot + 1 dysplasie de la hanche).

[Long 2003](#) et [Westin et al., 2008](#) rapportent 6 cas d'issues de grossesse favorables de femmes exposées au lévétiracetam.

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 au lévétiracetam en monothérapie (N=594) et les enfants nés de grossesses non exposées ([ANSM/CNAM 2017](#)).

- **Méta-analyse**

[Weston et al., 2016](#). Revue de la littérature et méta-analyses réalisées à partir des données publiées jusqu'en septembre 2015. Sont incluses les études de cohortes prospectives, des études de cohortes constituées à partir des registres de grossesse et les essais cliniques randomisés, constituées de femmes épileptiques traitées par antiépileptique en monothérapie. Deux groupes contrôles sont considérés : les femmes non épileptiques et les femmes épileptiques non traitées par antiépileptique au cours de leur grossesse, puis des comparaisons entre les antiépileptiques sont réalisées. Le critère principal étudié est le taux de malformations majeures. Quatre groupes de malformations (anomalie de fermeture du tube neural, malformations cardiaques, fentes faciales/malformations craniofaciales et les malformations du squelette ou des membres) ont également été étudiés en critère secondaire. La revue de la littérature a permis d'identifier 50 études publiées, dont 31 utilisées pour réaliser les méta-analyses. L'exposition prénatale au lévétiracétam (1,77 % (0,98 % – 2,79 %) ; n = 817 ; 3 études) n'est pas associée à une augmentation de risque statistiquement significative (RR = 2,16 (0,76 - 6,17) par rapport aux femmes non épileptiques ; RR = 0,32 (0,1 - 1,07) par rapport aux femmes épileptiques non traitées), mais les données disponibles sont substantiellement moindres par rapport aux substances plus anciennes.

8.4 [Données de pharmacovigilance](#)

Les données des firmes sont difficiles à analyser. On retrouve dans leurs rapports des données mélangées de la littérature, de registres ou de notifications spontanées voire d'autres firmes. Les doublons sont donc certainement fréquents. Les données sont trop résumées pour pouvoir les détecter avec certitude.

- **Registre UCB (Keppra®, Keppra XR, Vimpat®)**

UCB a mis en place un registre avec des données prospectives. Les données ont été recueillies à l'inclusion, à l'issue de grossesse puis à 6, 12 et 36 mois.

Entre 2004 et 2012, 490 femmes sous lévétiracétam ont été incluses dans le registre. Au total, 464 issues de grossesse ont été obtenues : 19 FCS, 2 IVG, 3 morts néonatales et 443 enfants vivants (3 paires de jumeaux). Quarante-six cas de malformations soit 10,4% ont été observés dont 6 cas d'anomalie du septum ventriculaire (4 cas en monothérapie, 2 cas en polythérapie : 1 avec clonazépam + oxcarbazépine et 1 avec lamotrigine). Au total, 324 femmes ont été exposées au lévétiracétam en monothérapie. Elles ont donné naissance à 308 enfants vivants dont 29 avec malformations (9,4%).

En 2012, la population exposée avait été comparée à celle du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). Pour les femmes, incluses dans le registre UCB, exposées au lévétiracétam en monothérapie et au cours du premier trimestre (n = 247), UCB retrouvait un risque de malformations majeures augmenté par rapport à la population MACDP (RR = 2,8 ; 95% CI: 1,8-4,3). Le risque d'anomalie du septum ventriculaire était également supérieur (RR = 3,0 ; 95% CI: 1,3-7,2).

Ces résultats sont à prendre avec précautions car de nombreux biais sont présents. Par exemple, les données du MACDP sont plus anciennes que celles d'UCB, les femmes exposées aux antiépileptiques et leur enfant sont mieux suivis que la population générale (malformations mieux détectées), par ailleurs des facteurs de risque de malformations cardiaques n'ont pas été pris en compte (comme l'alcool, la prise d'antidépresseurs IRS...).

Enfin, le registre Nord-Américain a revu les données du registre UCB pour trouver une explication au taux élevé de malformation du 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.

- **UCB**

La firme rapporte 134 cas de FCS, 46 interruptions de grossesse (dont 12 avec anomalies congénitales), 17 morts néonatales dont 3 avec anomalies congénitales et 65 cas de malformations. Elle fournit un listing des cas d'origines diverses (autorités de santé, registres...).

- **Accord (Lévétiracétam Accord®)**

La firme rapporte 49 cas d'effets indésirables lors d'exposition pendant la grossesse dont certains émanent des registres cités plus haut. Il est difficile de savoir quels sont les doublons « firme-registre ». En dehors des cas de malformations récupérés à partir de registres, 17 fausses couches spontanées ont été notifiées et 3 cas de malformations: 1 hydrocéphalie avec exposition paternelle au lévétiracetam, 1 anomalie du septum atrioventriculaire (monothérapie), 1 dysmorphie faciale (épicanthus + nez plat) chez un enfant exposé *in utero* à lévétiracetam et topiramate.

▪ **Aguettant (Lévétiracetam Aguettant°)**

La firme a transmis un point sur les données de la littérature. Pas de cas de malformation supplémentaire.

▪ **Alter (Lévétiracetam Alter°)**

La firme n'a recueilli aucun cas d'exposition pendant la grossesse avec sa spécialité.

▪ **Evolupharm (Lévétiracetam Evolugen°)**

Pas de signalement d'exposition à leur spécialité pendant la grossesse.

▪ **Hospira (Lévétiracetam Hospira°)**

Les 13 cas d'effets indésirables pendant la grossesse rapportés sont issus des autorités de santé, de la littérature ou de registres. Seuls 2 cas sont des notifications spontanées : 1 cas de fausse couche spontanée et 1 cas de fente labiopalatine (peu documenté).

▪ **KRKA (Lévétiracetam Krka°)**

Deux cas de malformation ont été rapportés : 1 malrotation intestinale (exposition *in utero* à lévétiracetam + lamotrigine) et 1 anomalie du septum ventriculaire (exposition *in utero* à lévétiracetam + lamotrigine). Trois cas de pathologie néonatale ont également été signalés : 1 hypoglycémie néonatale (exposition *in utero* à lévétiracetam + lamotrigine), 1 bradycardie (exposition *in utero* à lévétiracetam + lamotrigine) et 1 hypoglycémie + hypotonie (exposition *in utero* à lévétiracetam + lamotrigine + valproate + clobazam).

▪ **Pharmathen (Matever°, Lepsitam°, lévétiracetam pharmathen°)**

Deux cas n'émanant pas de registres ou autres firmes : 1 cas de désaturation en oxygène d'un nouveau-né les premiers jours de vie et 1 cas de kyste cérébral + hétérotopie neuronale périventriculaire.

▪ **Réponse commune Teva Santé, Actavis, Arrow, Biogaran, Cristers, EG Labo, Mylan et Sanofi**

En monothérapie :

- 15 cas de fausses couches spontanées,
- 4 morts *in utero* dont 1 avec hydrocéphalie avec exposition paternelle (cas déjà rapporté par Accord),
- 5 malformations (1 cryptorchidie, 1 cas d'anomalies osseuses, 1 fente labiopalatine, 1 laryngomalacie, 1 cas de kyste cérébral + hétérotopie neuronale périventriculaire déjà signalé par Pharmathen).

En polythérapie :

- 13 cas de fausse couche spontanée,
- 2 morts *in utero*,
- 4 malformations (2 dysmorphies faciales, 1 malformation intestinale, 1 hypospadias)

▪ **Sandoz (Lévétiracetam Sandoz°)**

Rapport inexploitable.

▪ **Sunpharma (Lévétiracetam Sun°)**

Sept cas de malformations ont été répertoriés (après avoir éliminé les cas des registres). Trois cas ont déjà été signalés par les firmes précédentes (1 dysmorphie faciale, 1 cas d'anomalies osseuses, 1 hydrocéphalie après exposition paternelle). Quatre autres cas (qui ne semblent pas être des doublons) ont également été relevés : 1 hernie ombilicale + kyste cérébral (exposition à lamotrigine + lévétiracetam), 1 spina bifida (polythérapie avec notamment valproate), 1 syndrome de Di Georges + désordres parathyroïdiens (topiramate + lévétiracetam) et un pied bot varus équin (carbamazépine + gabapentine + lévétiracetam).

▪ **Zydus (Lévétiracetam Zydus°)**

La firme n'a pas reçu de cas d'effet indésirable des autorités de santé lors d'exposition pendant la grossesse à leur spécialité.

- **Harefield Pharma, Medipha Santé, Ranbaxy, Sandoz, Sanovel, Synthon BV, Opening Pharma, Advicenne, Pharmaki.** Pas de rapport.

8.5 Troubles neuro-développementaux

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 (ANSM/CNAM 2018).

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

Shallcross *et al.*, 2011 ont utilisé le GMDS (Griffiths Mental Development Scale) et des scores mesurant la locomotion, l'audition, le langage, la coordination des mains, des yeux, le comportement social. L'âge moyen des enfants était de 14 mois (de 3 à 24 mois). L'étude a été réalisée entre 2003 et 2010 au Royaume-Uni. Un total de 51 enfants exposés *in utero* au lévétiracétam a été comparé à 44 enfants exposés à l'acide valproïque et 97 témoins. Les enfants du groupe « lévétiracétam » ont obtenu des scores supérieurs aux enfants du groupe « valproate » ($p < 0,001$) et équivalents à ceux des témoins ($p = 0,62$).

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

La même équipe a publié les résultats obtenus chez des enfants ayant en moyenne 6 ans $\pm$ 1 an au moment de l'évaluation. Dans leur étude transversale sur le registre United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Register (UK-EPR), Bromley *et al.*, 2016 se sont intéressés aux suivis de 42 enfants exposés *in utero* en monothérapie au lévétiracétam ($n = 42$) *versus* un groupe d'enfants nés de mères non épileptiques ($n = 55$). Après un recrutement rétrospectif, les enfants étaient soumis à une batterie de tests (Wechsler Intelligence Scale for Children–Fourth Edition, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence–Third Edition 15 pour les enfants de moins de 5 ans), menés en aveugle. L'objectif premier était la mesure du quotient intellectuel, de l'index verbal et non verbal et de la vitesse de traitement des informations. Les facteurs d'ajustement étaient le type de l'épilepsie maternelle, le traitement, la posologie, le métier, le QI maternel, l'âge gestationnel à la naissance, le sexe, l'exposition tabagique ou alcoolique. Dans les modèles ajustés, il n'est pas retrouvé d'association statistiquement significative entre l'exposition *in utero* au lévétiracétam et la survenue de troubles neuro-développementaux, alors que dans la même analyse, le risque pour le valproate était mis en évidence (avec un effet plus important pour des fortes doses de valproate). La dose de lévétiracétam ne s'est pas révélée prédictive de moindres scores cognitifs. Néanmoins, les auteurs soulignent le faible nombre d'enfants inclus à l'analyse limite l'interprétation de ces résultats.

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

Un résumé de congrès (Marcon *et al.*, 2015) provient du Centre régional de Pharmacovigilance de Limoges qui a réalisé une étude auprès de 145 enfants (âge 14-120 mois) exposés *in utero* aux antiépileptiques. Les auteurs ont évalué i) le risque de retard de développement psychomoteur chez les enfants de moins de 6 ans à l'aide d'un questionnaire standard (Child Development Inventory) et ii) la présence de difficultés de développement, chez tous les enfants, estimée sur la base de déclarations. Dix-sept enfants avaient été exposés *in utero* au lévétiracétam. Les auteurs concluent que le lévétiracétam est un facteur de risque de troubles du développement psychomoteur. Aucune précision sur les données n'est disponible (étude non publiée à ce jour) *via* le résumé. Néanmoins, après

sollicitation des auteurs, il ressort que la recherche de difficultés de développement est déclarative (aucun questionnaire administré), qu'aucune évaluation clinique n'a été réalisée chez les enfants exposés et, par ailleurs, que le nombre de sujets exposés est extrêmement faible. Ainsi ces résultats ne peuvent être considérés comme complètement validés, ce qui ne permet pas leur utilisation.

8.6 Contraception

Le RCP actuel de la spécialité princeps mentionne, concernant l'effet du lévétiracétam sur la pharmacocinétique des contraceptifs hormonaux : « Contraceptifs oraux et autres interactions pharmacocinétiques : le lévétiracétam à la dose de 1000 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. Le lévétiracétam à la dose de 2000 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique de la digoxine et de la warfarine ; les temps de prothrombine n'ont pas été modifiés. L'administration concomitante avec la digoxine, les contraceptifs oraux et la warfarine n'a pas modifié la pharmacocinétique du lévétiracétam. ».

9 Oxcarbazépine

9.1 Données animales

▪ RCP du princeps

Les données des études précliniques de toxicité à doses répétées, de tolérance pharmacologique et de génotoxicité de l'oxcarbazépine et de son métabolite pharmacologiquement actif, le dérivé monohydroxy (DMH) ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme.

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.

Dans les études de carcinogénicité, il a été observé des tumeurs hépatiques (rats et souris), des tumeurs testiculaires et des tumeurs à cellules granuleuses dans le tractus génital des femelles (rats) chez les animaux traités. La survenue des tumeurs hépatiques était plus probablement une conséquence de l'induction des enzymes microsomiales hépatiques, un phénomène inductif, qui bien que ne pouvant être exclu, n'est que faible ou absent chez les patients traités par l'oxcarbazépine. Les tumeurs testiculaires peuvent avoir été induites par des concentrations élevées d'hormone lutéinisante. En raison de l'absence d'une telle augmentation chez l'humain, ces tumeurs sont considérées comme dénuées de signification clinique. Une augmentation de l'incidence, liée à la dose, des tumeurs à cellules granuleuses dans le tractus génital des femelles (col de l'utérus et vagin), a été observée chez la rate lors d'une étude de carcinogénèse avec le DMH. Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition comparables aux niveaux d'exposition attendus en clinique. Le mécanisme d'apparition de ces tumeurs n'a pas été déterminé. Ainsi, la signification clinique de ces tumeurs est inconnue.

▪ Données additionnelles issues du Briggs

Au-delà des données mentionnées dans le RCP, il est à noter que les malformations observées chez le rat sont des malformations craniofaciales, cardiovasculaires et squelettiques.

9.2 Données pharmacocinétiques

L'oxcarbazépine et son métabolite traversent le placenta de façon significative. Ils se retrouvent dans le sang de cordon à des concentrations équivalentes aux concentrations plasmatiques maternelles (Myllynen *et al.*, 2001 ; May *et al.*, 2003).

9.3 Risque malformatif

9.3.1 Fréquence globale de malformations et estimations de risque

Les études disponibles concernant le risque malformatif de l'oxcarbazépine sont résumées dans le Tableau 29. La fréquence globale de malformations majeures suite à une exposition *in utero* à l'oxcarbazépine a été considérée au travers de séries de cas, d'études de registre et de cohorte (Lindhout *et al.*, 1994 ; Samren *et al.*, 1999 ; Hvas *et al.*, 2000 ; Myllynen *et al.*, 2001 ; Jedrzejczak *et al.*, 2002 ; Kaaja *et al.*, 2003 ; Lassiter *et al.*, 2004 ; Sabers *et al.*, 2004 ; Meischenguiser *et al.*, 2004 ; Artama *et al.*, 2005 ; Morrow *et al.*, 2006 ; Molgaard-Nielsen *et al.*, 2011 ; Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 ; Källen *et al.*, 2013 ; Cassina *et al.*, 2013 ; Vajda *et al.*, 2014 ; Veiby *et al.*, 2014 et Tomson *et al.*, 2018), et d'une revue de la littérature compilant les données disponibles (Montouris *et al.*, 2005).

▪ Etudes prospectives

○ Sans comparateur

Lindhout *et al.*, 1994 rapportent le suivi prospectif de **11 grossesses exposées à l'oxcarbazépine dont 4 en monothérapie**, pour lesquelles sont rapportés 1 issue non connue, 2 enfants nés sans malformation, dont un avec une pathologie néonatale et 1 enfant avec un œdème des paupières, des troubles de l'alimentation et une disproportion corps-tête. Les auteurs signalent également un cas prospectif d'hypospadias dans le cadre d'une polythérapie oxcarbazépine et vigabatrin et un cas rétrospectif d'anomalie des doigts faisant suite à une exposition *in utero* à l'oxcarbazépine en monothérapie.

Jedrzejczak J *et al.*, 2002 [Résumé de Poster]. Etude prospective polonaise conduite chez 102 femmes exposées aux antiépileptiques avant la 16^{ème} semaine de grossesse, dont 19 à l'oxcarbazépine en

monothérapie et 8 à la lamotrigine en monothérapie. Les auteurs mentionnent qu'aucune malformation (hors malformation génétique) n'a été rapportée.

[Sabers et al., 2004](#). Etude menée par les neurologues danois, avec un recueil prospectif de 147 grossesses dont **37 exposées à l'oxcarbazépine, mono ou polythérapie**. Ils rapportent deux cas de **communication inter-ventriculaire, dont l'un est en monothérapie** et l'autre en association avec lamotrigine.

[Meischenguiser et al. 2004](#). Le registre argentin prospectif Epilepsie & Grossesse, sur un recueil de 114 grossesses exposées aux antiépileptiques, ne rapporte aucun cas de malformation parmi les **35 femmes exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie** sur la période 1995 -2002. Les auteurs rapportent un cas de malformation cardiaque parmi les 20 expositions à l'oxcarbazépine en polythérapie (co-exposition à 150 mg/j de phénobarbital depuis le début de la grossesse et 1200 mg/j d'oxcarbazépine ajoutée durant le 1^{er} trimestre).

- **Avec un groupe témoin non épileptique non traité**

Aucune différence statistiquement significative du risque global de malformation n'est rapportée dans les 3 études considérant un groupe contrôle non épileptique non traité.

Le registre observationnel, prospectif Nord-Américain (Etats Unis et Canada) établi à Boston en 1997 (registre NAAED ; [Hernandez-Diaz et al., 2012](#)) est l'un des 2 registres incluant le plus grand nombre de grossesses exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie. Ce registre intègre des cas prospectifs « purs », pour lesquels aucune information sur l'issue de grossesse n'est connue lors de l'inclusion et des cas prospectifs « traditionnels », pour lesquels quelques informations sur le fœtus sont connues, typiquement suite à l'échographie réalisée entre 16 et 20 SG. Les derniers résultats publiés concernent la période d'étude (1997 – 2011) et les fréquences de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à une monothérapie antiépileptique utilisée au cours du 1^{er} trimestre de grossesse ont été comparées à deux groupes contrôles : (i) population contrôle composée de femmes enceintes de l'entourage (amis et famille) non exposées aux antiépileptiques (ii) population de femmes enceintes exposées à la lamotrigine. Ce registre inclut **182 femmes exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie au 1^{er} trimestre et rapporte 4 cas de malformations majeures** (une dysplasie de la hanche, une fente palatine, un hypospadias et une malformation congénitale kystique adénomatoïde). Cette fréquence n'est pas statistiquement différente de celle rapportée dans le groupe contrôle non exposé avec un RR à 2,0 (0,5 – 7,4). A noter que dans le cadre de cette évaluation, le laboratoire a fourni une mise à jour des données de ce registre (données non publiées). Les données de 40 nouvelles grossesses exposées à l'oxcarbazépine seule ont été recueillies, sans nouveaux cas de malformations. Ainsi, parmi les **222 enfants exposés in utero à l'oxcarbazépine seule, 4 malformations majeures ont été rapportées, soit une fréquence de 1,8 % (0,5 – 4,6)**. Ces données étant du même ordre de grandeur que celles publiées, l'utilisation des données publiées a été retenue.

[Hvas et al. 2000](#). Cohorte prospective constituée de 193 grossesses non gémellaires survenues chez 145 femmes épileptiques ayant consulté pour leur grossesse à l'hôpital d'Aarhus (Danemark) entre 1989 et 1997 *versus* 24094 grossesses de femmes non épileptiques. Les informations relatives au traitement ont été recueillies par le biais d'un questionnaire complété par les patientes. Parmi les 193 grossesses incluses, **7 ont été exposées à l'oxcarbazépine seule, sans qu'aucun cas de malformation ne soit observé chez les enfants**.

[Cassina et al., 2013](#). Etude de cohorte sur 385 femmes épileptiques traitées par antiépileptiques, 310 femmes non épileptiques traitées par antiépileptiques *versus* 867 femmes non épileptiques non traitées. Est décrit un cas de communication interventriculaire chez un enfant né de mère traitée par oxcarbazépine et phénobarbital, ainsi qu'un cas de fente labio-palatine survenue chez un enfant né de mère traitée par oxcarbazépine, topiramate et phénobarbital, sans précision sur le nombre de grossesses exposées à l'oxcarbazépine. A noter que dans cette étude, le taux de malformations majeures dans le groupe de femmes épileptiques traitées (tous antiépileptiques) est significativement plus élevé que dans les groupes de femmes non épileptiques traitées et non traitées.

- **Avec un groupe témoin épileptique non traité**

Une augmentation du risque de malformations chez les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine par rapport à un groupe contrôle épileptique non traité est rapportée dans une étude dont le résultat ne permet pas de conclure étant donné le faible effectif (n = 9) et n'est pas retrouvée dans les 2 autres études disponibles (ayant un effectif aussi restreint).

Kaaja *et al.*, 2003. Cohorte prospective constituée de femmes épileptiques suivies à la maternité d'Helsinki entre 1980 et 1988. L'étude inclut 979 enfants (970 grossesses) nés de 641 femmes épileptiques, parmi lesquels 740 enfants exposés *in utero* à un antiépileptique au 1^{er} trimestre de grossesse (dont 594 exposés en monothérapie). Ces enfants sont comparés au groupe témoin constitué des enfants nés de mères épileptiques non traitées (n = 239). **La fréquence de malformations majeures est significativement plus élevée chez les enfants de mères épileptiques traitées par oxcarbazépine versus les enfants nés de mères épileptiques non traitées ORa = 10,8 (1,1 – 106,2).** Le tableau malformatif rapporté chez un enfant pour l'oxcarbazépine en monothérapie comprend des reins polykystiques, un anus antérieur, une hydronéphrose et un hydrouretère. **L'effectif est néanmoins faible pour l'oxcarbazépine en monothérapie (n = 9).**

Vajda *et al.*, 2014 (Registre Australien). Registre observationnel, prospectif fondé en 1998 incluant des femmes traitées par antiépileptiques, quelle que soit l'indication. Les patientes qui n'ont pas été exposées à un antiépileptique au 1^{er} trimestre étaient incluses dans un groupe contrôle. Sur la période d'étude (1998 - 2013) et après exclusion des grossesses ayant conduit à un avortement spontané, 1725 grossesses ont été colligées, parmi lesquelles 153 non exposées à des antiépileptiques au 1^{er} trimestre. Parmi les 1572 grossesses exposées à un antiépileptique au moins au 1^{er} trimestre, 1141 recevaient une monothérapie antiépileptique. Sur des effectifs également faibles, les données issues de ce registre ne mettent pas évidence d'augmentation de la fréquence globale de malformations chez les enfants nés de **femmes exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie au moins au 1^{er} trimestre de grossesse, RR = 1,8 (0,22 - 14,5).** A noter que les données de ce registre sont incluses dans le registre EURAP.

Morrow *et al.* 2006. Sur la période 1996 -2005, le registre prospectif du Royaume Uni **ne rapporte pas de cas de malformation parmi les 7 expositions à l'oxcarbazépine en monothérapie** recueillies.

- **Avec un groupe témoin épileptique traité par lamotrigine**

Les 2 études de registre, portant sur un nombre similaire de grossesses (n = 182 et n = 184) ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative risque global de malformations chez les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine par rapport à un groupe contrôle épileptique traité par lamotrigine.

Hernandez-Diaz *et al.*, 2012. Dans le Registre prospectif Nord-américain antiépileptique et grossesse susmentionné, ayant recensé **4 cas de malformations majeures parmi les 182 femmes exposées** à l'oxcarbazépine en monothérapie au 1^{er} trimestre (soit 2,2 % (0,6 – 5,5)), les auteurs ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative par rapport au groupe traité par lamotrigine RR = 1,1 (0,4 – 3,2) (ou RR = 1,5 (0,5 - 4,6), en restreignant aux cas purement prospectifs).

Tomson *et al.*, 2018. Le registre prospectif international EURAP retrouve **10 cas de malformations majeures parmi les 333 femmes exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie**, soit une fréquence de 3,0 % (1,4 – 5,4). Par comparaison au groupe traité par lamotrigine (toutes concentrations, aucune différence statistiquement significative de risque n'est rapportée chez les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine, **avec un OR égal à 1,0 (0,5 – 2,0)** (calculé en interne car non fourni par les auteurs).

- **Etudes rétrospectives**

- **Sans comparateur**

Myllynen *et al.*, 2001 ont étudié le passage placentaire de l'oxcarbazépine et de ses 2 métabolites majeurs chez 12 mères traitées par oxcarbazépine, seule ou en association. Les prélèvements ont eu lieu entre 1996 et 2000 (Finlande). Que ce soit pour l'oxcarbazépine ou ses métabolites, les auteurs concluent que les concentrations plasmatiques maternelles et au sang de cordon sont du même ordre de grandeur. Les auteurs mentionnent qu'aucune malformation n'est rapportée à la naissance.

Lassiter *et al.*, 2004 [Résumé de congrès] ont présenté les données issues de la base de pharmacovigilance de Novartis, incluant des données prospectives et rétrospectives, recueillies jusqu'au 31 décembre 2002. Parmi les 166 grossesses exposées à l'oxcarbazépine, 128 ont une issue connue, parmi lesquelles 88 grossesses exposées en monothérapie. Ces grossesses ont abouti à 67 nouveau-nés en bonne santé, 5 cas de malformations, 13 avortements, 2 effets adverses chez le nouveau-né et 1 faible poids de naissance. Les 5 cas de malformations consistent en une fente du palais mou, une dysmorphie faciale, une anomalie des doigts, une exstrophie vésicale et une disproportion corps-tête. A noter que 2 de ces cas (une anomalie des doigts, une exstrophie vésicale et une disproportion corps-tête) sont potentiellement ceux décrits par Lindhout *et al.*, 1994. Une fréquence

de malformation ne peut être calculée sur la base de cette étude puisqu'elle inclut des données prospectives et rétrospectives.

- **Avec un groupe témoin non épileptique non traité**

[Samren et al., 1999](#). Cohorte rétrospective de 1411 enfants nés aux Pays Bas dans 4 régions entre 1972 et 1992 *versus* un groupe comparateur de 2000 enfants non exposés, apparié sur l'âge maternel, la parité, le sexe de l'enfant, l'année de naissance de l'enfant et l'hôpital de naissance de l'enfant. Deux sont nés de mères épileptiques traitées par oxcarbazépine en monothérapie au cours du premier trimestre de grossesse. Aucun cas de malformation n'a été observé chez ces enfants. Un cas de spina bifida est rapporté pour un enfant exposé à oxcarbazépine et acide valproïque. A noter dans cette étude que le risque relatif de malformation majeure pour une exposition au premier trimestre est significatif pour l'exposition à un, deux ou plus antiépileptiques.

[Kallen et al., 2013](#). Etude rétrospective d'enfants nés de mères épileptiques entre 1996 et 2011 en Suède, avec un recueil prospectif des données. La cohorte est constituée grâce au croisement du registre suédois des naissances, du registre suédois des malformations et des dossiers médicaux hospitaliers. Les enfants exposés aux antiépileptiques en début de grossesse (n = 4437) sont identifiés à partir du registre suédois des naissances, parmi lesquels 40 enfants exposés *in utero* à la l'oxcarbazépine, dont 4 présentant une malformation (soit une fréquence de 10 %). Après ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle, il est rapporté une augmentation non statistiquement significative du risque pour l'oxcarbazépine par rapport aux autres enfants inclus dans les registres (ORa = 2,27 (0,62 - 5,82)).

[Veiby et al., 2014](#) étude rétrospective basée sur le registre médical norvégien des naissances incluant tous les accouchements (> 12 semaines de grossesse), sur la période 1999 – 2011, Les auteurs comparent les issues de grossesse des femmes enceintes exposées à l'oxcarbazépine à un groupe contrôle composé des enfants nés de mères non épileptiques (et donc non traitées par antiépileptique). Parmi les 57 femmes enceintes exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie pendant la grossesse (sans précision sur le trimestre), 1 cas de malformation a été identifié, La différence n'étant pas statistiquement significative avec le groupe témoin (RR = 0,64 (0,10 - 4,61)). Les estimations de risque sont ajustées sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme et les pathologies chroniques maternelles (autre que l'épilepsie). Il est à noter que la fréquence de malformations chez les enfants nés de mères épileptiques non traitées est semblable (2,8 % ; 106 /3773) à celui du groupe témoin non épileptique non traité (2,9 %).

- **Avec un groupe témoin épileptique non traité**

[Artama et al., 2005](#). Cohorte rétrospective constituée par croisement du registre suédois des naissances et de la base de données des prescriptions. Sur la période d'étude (naissances entre 1991 et 2000), ont été identifiées 1411 naissances survenues chez des mères traitées par antiépileptiques au 1^{er} trimestre et 939 naissances survenues chez des mères non traitées par antiépileptiques. Les dossiers médicaux n'étant pas toujours suffisamment détaillés, la distinction entre les malformations mineures et majeures n'a pas été faite. Les auteurs rapportent 1 cas de malformation urogénitale parmi les 99 grossesses exposées à l'oxcarbazépine, *versus* les patientes épileptiques non traitées, un OR = 0,36 (0,01 – 2,23).

A noter que [Moolgard Nielsen et al, 2011](#), à partir du registre des naissances danois ne montre pas d'augmentation du risque de malformations avec OXC en mono et polythérapie pendant la grossesse (ORa = 0,86 (0,46 - 1,59)).

- **Données cumulées / Méta-analyses**

En cumulant les données issues de la littérature scientifique, [Montouris et al., 2005](#) retrouvent 6 cas de malformations parmi les 248 grossesses exposées en monothérapie, soit un taux global de malformation de 2,4 % (6/248). Il est à noter que cette revue de la littérature reprend les données citées précédemment ([Samren et al., 1999](#) ; [Hvas et al., 2000](#) ; [Jedrzejczak et al., 2002](#); [Kaaja et al., 2003](#) ; [Lassiter et al., 2004](#) ; [Artama et al, 2005](#) et [Meischenguiser et al., 2004](#)), incluant des données prospectives et/ou rétrospectives.

A titre purement indicatif, afin d'estimer le pourcentage de malformations chez les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine, ont été conservées les études analysant les issues de grossesses exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie, collectées prospectivement. Ainsi, il a été exclu :

- les études de [Sabers et al., 2004](#) et [Moolgard Nielsen et al., 2011](#) en raison de l'absence de distinction entre les mono- et polythérapies ;

- les études de Samren *et al.*, 1999 ; Myllynen *et al.*, 2001 ; Lassiter *et al.*, 2004 ; Wide *et al.*, 2004 ; Artama *et al.*, 2005 ; Veiby *et al.*, 2014 en raison de leur caractère rétrospectif ;
- la revue de Montouris (2005) reprenant les données publiées dans d'autres études (dont des données de pharmacovigilance sans distinction entre le prospectif et le rétrospectif) ;

En cumulé, les données publiées disponibles rapportent 463 issues de grossesses collectées prospectivement ou issues de registres populationnels avec une exposition à l'oxcarbazépine en monothérapie, parmi lesquelles 13 malformations ont été rapportées, soit un pourcentage de 2,8 % (Lindhout *et al.*, 1994 ; Hvas *et al.*, 2000 ; Jedrzejczak *et al.*, 2002 ; Kaaja *et al.*, 2003 ; Meischenguiser *et al.*, 2004 ; Morrow *et al.*, 2006 ; Tomson *et al.*, 2011 ; Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 ; Vajda *et al.*, 2014). A noter que les données actualisées des registres Nord-Américain (NAAED) et international (EURAP) fournissent des données supplémentaires sur respectivement 40 et 226 grossesses exposées à l'oxcarbazépine seule au 1^{er} trimestre, soit 18 malformations rapportées parmi les 729 grossesses exposées (2,5 %).

Weston *et al.*, 2016. Revue de la littérature et méta-analyses réalisées à partir des données publiées jusqu'en septembre 2015. Sont incluses les études de cohortes prospectives, des études de cohortes consitutées à partir des registres de grossesse et les essais cliniques randomisés, constituées de femmes épileptiques traitées par antiépileptique en monothérapie. Deux groupes contrôles sont considérés : les femmes non épileptiques et les femmes épileptiques non traitées par antiépileptique au cours de leur grossesse, puis des comparaisons entre les antiépileptiques sont réalisées. Le critère principal étudié est le taux de malformations majeures. Quatre groupes de malformations (anomalie de fermeture du tube neural, malformations cardiaques, fentes faciales/malformations craniofaciales et les malformations du squelette ou des membres) ont également été étudiés en critère secondaire. La revue de la littérature a permis d'identifier 50 études publiées, dont 31 utilisées pour réaliser les méta-analyses. L'exposition prénatale à l'oxcarbazépine (2,39% (0,85% - 4,68%) ; n = 238 ; 4 études) 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.

Tableau 29 : Taux de malformations observés dans les études portant sur l'oxcarbazépine en monothérapie et estimations de risque

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformati ons (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	
ETUDES PROSPECTIVES									
Lindhout <i>et al.</i> , 1994	Pays-Bas (1972 - 1992) (Prospectif)	3	1	33%	/	/	/	/	/
Hvas <i>et al.</i> , 2000 (Cohorte)	Danemark (1989 - 1997) (Prospectif)	7	0	0%	Groupe non épileptique non traité	24094	280	1,2 %	/
					Groupe épileptique non traité	106	0	0 %	/
Jedrzejczak <i>et al.</i> , 2002 [Résumé]	Pologne (Prospectif)	19	0	0%	/	/	/	/	/
Kaaja <i>et al.</i> , 2003 (Cohorte)	Finlande (1980 - 1998) (Prospectif)	9	1	11%	Groupe épileptique non traité	239	2	0,8 %	10,8 (1,1 – 106) [†]
Sabers <i>et al.</i> , 2004 (Cohorte)	Danemark (1996 - 2000) (Prospectif)	37**	2** (1 CIV en mono)	5,4%**	/	/	/	/	/
Meischenguiser <i>et al.</i> , 2004 (Registre Antiépileptique)	Argentine (1995 - 2002) (Prospectif)	35	0	0%	/	/	/	/	/
Morrow <i>et al.</i> , 2006 (Registre UKEPR) – 1^{er} Trimestre	UK - Irlande (1996-2005) (Prospectif)	7	0	0	Groupe épileptique non traité	227	8	3,5 % (1,8 – 6,8)	/
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP) – 1^{er} Trimestre	International (42 pays) (1999 – 2016) (Prospectif)	333	10	3,0 % (1,4 – 5,4)	Groupe traité par lamotrigine	2514	74	2,9 % (2,3 - 3,7)	1,0 (0,5 - 2,0) ^{††} (non calculé par les auteurs)
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED) – 1^{er} Trimestre	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	182	4	2,2 % (0,6 – 5,5)	Groupe traité par lamotrigine	1562	31	2,0 % (1,4 – 2,8)	1,1 (0,4 – 3,2) ^{††} 1,5 (0,5 - 4,6)
					Groupe non épileptique non traité	442	5	1,1 % (0,37 – 2,6)	2,0 (0,5 – 7,4)
Vajda <i>et al.</i> , 2014 (Registre Epilepsie) – 1^{er} Trimestre	Australie (1998-2013) (Prospectif)	17	1	5,90 %	Groupe épileptique non traité	153	5	3,3 %	1,8 (0,22-14,52)
Cassina <i>et al.</i> , 2013 (Cohorte)	Italie (2000 - 2008) (Prospectif)	nr	1 (mégacolon)	nr	Groupe non épileptique traité	228	9	3,9 %	/

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformatio s (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	
					Groupe non épileptique non traité	803	25	3,1 %	/
ETUDES RETROSPECTIVES									
Samren <i>et al.</i> , 1999 (Cohorte) – 1^{er} Trimestre	Pays-Bas (1972 - 1992) (Rétrospectif)	2	0	0%	Groupe non épileptique apparié †††	2000	29	1,5 %	/
Mylynen <i>et al.</i> , 2001	Finlande (1996 - 2000) (Rétrospectif)	12	0	0%	/	/	/	/	/
Lassiter <i>et al.</i> , 2004 [Résumé] – (Novartis safety database)	Monde (jusqu'à 2002) (Rétrospectif)	75	5	6,7%	/	/	/	/	/
Artama <i>et al.</i> , 2005 (Registre) – 1^{er} Trimestre (Mafos mineures et majeures)	Finlande (1991 - 2000) (Rétrospectif)	99	1	1,00%	Groupe épileptique non traité	939	26	2,8 %	0,36 (0,01 – 2,23)
Moolgard Nielsen <i>et al.</i> , 2011 (Registre) – 1^{er} Trimestre	Danemark (1996 - 2008) (Rétrospectif)	393**	11**	2,8%**	Groupe non traité	836263	19911	2,4 %	0,86 (0,46 – 1,59)**
Kallen <i>et al.</i> , 2013 (Registre) – Début de grossesse	Suède (1996-2011) (Rétrospectif)	40	4	10 %	Population générale	/	/	/	2,27 (0,62 - 5,82)) †††
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre) – Pendant la grossesse	Norvège (1999 – 2011) (Rétrospectif)	57	1	1,80 %	Groupe non épileptique non traité	771412	/	2,9 %	0,64 (0,10 – 4,61)*
REVUE DE LA LITTÉRATURE									
Montouris <i>et al.</i> , 2005 Compilation des données	7 études publiées dans la littérature	248	6	2,4%	Etudes incluses : Meischenguiser <i>et al.</i> (2004) ; Artama <i>et al</i> (2005) ; Lassiter <i>et al.</i> (2004) ; Hvas <i>et al.</i> (2000) ; Kaaja <i>et al.</i> (2003) ; Samren <i>et al</i> (1999) ; Jedrzejczak <i>et al.</i> (2002)				
Weston <i>et al.</i> , 2016 Méta-analyse	Méta-analyse (jusqu'à 2015)	238	/	2,39 % (0,85 - 4,68)	Groupe non épileptique	442	5	/	1,94 (0,53 – 7,15)
					Groupe épileptique non traité	386	7	/	2,75 (0,53 – 14,43)

*Odd ratio ajustés sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme, la supplémentation en folate et les pathologies maternelles chroniques (autre que l'épilepsie) ; ** : mono et polythérapie ;

†Ajustement sur la consommation maternelle d'alcool, le niveau de scolarité maternelle, la parité, le tabagisme, les convulsions au 1^{er} trimestre de grossesse, l'utilisation d'antiépileptique et le niveau de folate. ††Facteurs de confusion considérés (mais sans impact) : âge maternel, ethnicité, niveau d'éducation, consommation d'alcool, tabagisme, supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique, consommation de drogues, l'année et maladies chroniques. †††Ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle.

9.3.2 Types de malformations observées

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. Il convient de noter qu'une étude conduite par croisement de registres Danois ([Jacobsen et al., 2014](#)) a évalué le risque d'agénésie dentaire chez les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques, dont l'oxcarbazépine. Aucune analyse n'est réalisée pour l'oxcarbazépine seule. Néanmoins, les auteurs ne rapportent pas d'excès de risque chez les 76 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ou à l'oxcarbazépine (en mono- ou polythérapie avec des antiépileptiques autres que le valproate) par rapport aux 255 enfants du groupe contrôle non exposés, avec un OR = 1,3 (0,5 – 3,8).

Parmi l'ensemble des études disponibles, sont considérées celles décrivant les malformations observées après exposition *in utero* à l'oxcarbazépine seule. A noter que dans le cadre d'une demande de variation réalisée par un laboratoire, ce dernier a fourni une mise à jour des données du registre international EURAP (données non publiées) en précisant les types de malformations observées, ce qui n'est pas précisé dans les données publiées ([Tomson et al., 2011](#)). Ainsi, ces données sont reprises ici. Les 26 cas de malformations observés se répartissent de la manière suivante :

- 5 anomalies cardiaques (4 communications inter ventriculaires ; 1 communication auriculo ventriculaire)
- 4 dysplasies de la hanche
- 3 fentes orales (1 fente du palais mou, 1 fente labiopalatine, 1 fente palatine)
- 2 anomalies génitales (1 organe génital, 1 hypospadias)
- 1 anomalie des membres (une anomalie des doigts)
- 1 malformation de l'oreille
- 1 anomalie urinaire (une exstrophie vésicale)
- 1 anomalie du système digestif (mégacôlon)
- 1 anomalie respiratoire (Congenital Cystic Adenomatoid Malformation)
- 1 cas de malformations multiples digestive/urinaire/système digestif (1 hydronéphrose, rein multi kystique, hydro-uretère, anomalie de l'anus)
- 1 dysmorphie faciale
- 2 disproportions corps-tête (dont 1 potentiel doublon)
- 1 sclérose tubéreuse héréditaire
- 2 Down syndrome

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 ([ANSM/CNAM 2017](#)).

9.3.3 Relation dose-effet

Les recommandations posologiques quotidiennes chez l'adulte selon que le traitement est pris seul ou en association sont les suivantes :

- Monothérapie : le traitement peut être instauré avec une dose de 600 mg/jour (8-10 mg/kg/jour), répartie en deux prises. La dose pourra être augmentée par paliers de 600 mg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Un effet thérapeutique est observé entre 600 mg/jour et 2400 mg/jour.
- Traitement en association à un autre traitement antiépileptique : le traitement peut être instauré avec une dose de 600 mg/jour (8-10 mg/kg/jour), répartie en deux prises. La dose pourra être augmentée par paliers de 600 mg/jour au maximum, à intervalles d'environ une semaine, afin d'obtenir la réponse clinique souhaitée. Un effet thérapeutique est observé entre 600 mg/jour et 2400 mg/jour.

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

9.4 Risque neuro-développemental

9.4.1 QD/QI et retards de développement

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier d'étude épidémiologique spécifique sur le risque de troubles cognitifs chez les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine. Seules quelques études mentionnent des expositions à l'oxcarbazépine dans le groupe d'étude, mais celles-ci sont généralement intégrées dans le groupe « autres monothérapies », sans précision individuelle ensuite dans l'analyse, ce qui ne permet pas d'émettre de conclusions. On relève :

- dans l'étude prospective multicentrique longitudinale conduite par le « *Liverpool and Manchester neurodevelopment group* », une exposition à l'oxcarbazépine parmi le groupe « autre monothérapie » incluant les expositions suivantes : phénytoïne (n = 7 ou 8 suivant l'âge des enfants lors du suivi) ; topiramate (n = 2) ; gabapentine (n = 2) ; vigabatrin (n = 1) et oxcarbazépine (n = 1). Un excès de risque de retard chez les enfants d'âge pré-scolaire et un recours accru en soutien scolaire sont notés de ce groupe, sans précision individuelle sur les antiépileptiques concernés (Bromley *et al.*, 2010 et Baker *et al.*, 2015) ;
- Veiby *et al.*, 2013 mentionnent 9 expositions à l'oxcarbazépine dans le groupe « autres expositions en monothérapie », incluant également des expositions au lévétiracétam (n = 17) ; topiramate (n = 10) ; clonazepam (n = 7) ; phénytoïne (n = 4) ; phénobarbital (n = 4) ; gabapentine (n = 3) ; primidone (n = 1) ; clobazam (n = 1) et non spécifié (n = 2). Aucune évaluation n'est spécifiquement réalisée ni pour le groupe « autres expositions en monothérapie », ni pour l'oxcarbazépine.
- Puschchinka *et al.*, 2011, rapportent le cas d'un enfant exposé *in utero*, sans conséquence *a priori* (communication congrès) ;
- Marcon *et al.*, 2015, étude française (poster congrès) rapportent une exposition pour 9 enfants sur 145 enfants (âge 14-120 mois) inclus exposés à d'autres antiépileptique en monothérapie. L'oxcarbazépine n'apparaît pas dans les facteurs de risque de survenue d'un retard du développement (mais effectif faible).

Au total, pas de données concluantes sur le sujet du risque neurodéveloppemental en l'état actuel des connaissances.

9.4.2 Troubles du comportement

Dans l'étude rétrospective, basée sur le registre danois des naissances portant sur 655615 enfants nés entre 1996 et 2006, les troubles autistiques ont été évalués chez 321 enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine en monothérapie (Christensen *et al.*, 2013). Les résultats ont été ajustés 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). Après 14 ans de suivi, les enfants exposés à l'oxcarbazépine ont un risque absolu de TED de 3,20 % (1,52-7,01%) (7 cas identifiés) et d'autisme infantile de 0,48 % (0,05-3,32%) (1 cas identifié) *versus* respectivement 0,83 % dans la population contrôle (5427/655205) et 0,32 % dans la population contrôle (2064/655205). A noter que dans l'ensemble de la base le risque absolu de TED et d'autisme infantile sont respectivement de 1,53 % (1,47 - 1,58%) et 0,48 % (0,46-0,51%). Ainsi, les auteurs ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative de risque de TED et d'autisme infantile chez les 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). De surcroît les auteurs n'identifient pas de relation dose-effet en ce qui concerne le risque de TED (non calculable pour l'autisme infantile) et en considérant les expositions en mono- et polythérapie. En effet, les auteurs calculent un risque instantané de 2,6 (0,8-8,0) pour des doses d'oxcarbazépine inférieures ou égales à 500 mg/j *versus* 1,9 (0,8-4,6) pour des doses supérieures.

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 (ANSM/CNAM 2018).

9.5 Données de pharmacovigilance

▪ Base nationale de pharmacovigilance (BNPV)

Dans la BNPV, on retrouve 15 cas « oxcarbazépine » et « grossesse » parmi lesquelles 3 en monothérapie antiépileptique.

- Au niveau malformatif, 2 cas : une communication interventriculaire (CIV) et une fossette sacrocoxygienne (expositions toute la grossesse)
- Au niveau néonatal, 1 observation à type de détresse respiratoire.

▪ Laboratoire Novartis

Les données cumulées du laboratoire titulaire du princeps Novartis ont été extraites jusqu'au 1er septembre 2015, par requête dans leur Base globale de pharmacovigilance (Novartis Global Safety Database) sans restriction sur la causalité ni sur le type de déclarant. La requête a consisté en une recherche des cas d'exposition au cours de la grossesse (« Pregnancy search description Patient/Patient details - Pregnant: YES » ; ou « Case classification : Pregnancy prospective related, Pregnancy retrospective related Pregnancy - no adverse event » ou « Congenital anomaly: ticked » ou « Route of administration: Extra-amniotic, Intra-amniotic, Intra-uterine, Transmammary, Transplacental » ; ou « Dose description contains the word %FOETAL% » ; ou « PT: Forceps delivery, Failed forceps delivery, Vacuum extractor delivery, Exposure via body fluid, Ectopic pregnancy under hormonal contraception ». Et pour les malformations congénitales le SMQbroad MedDRA « Congenital, familial and genetic disorders ».

S'agissant des troubles neurodéveloppementaux, ont été considérés les cas classés en « Pregnancy prospective related, Pregnancy retrospective related », avec les termes MedDRA suivants :

- SMQ broad: « Dementia »
- High Level Group Term (HLGT) « Developmental disorders NEC » and
- High Level Term (HLT) « Cognitive and attention disorders and disturbances NEC »
- High Level Term (HLT) « Pervasive developmental disorder NEC »

Depuis la commercialisation à fin 2015, le laboratoire comptabilise 27 cas France et 192 cas internationaux d'expositions pendant la grossesse. Les cas sont présentés de façon comptable et on ne connaît pas les périodes d'expositions à OXC, ni les détails du tableau malformatif, ni leur provenance (cas français surement communs avec les cas BNPV).

Tableau 30 : Cas enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine en monothérapie

Nombre de cas enfants colligés	France	Monde (192 cas)
Malformations	15 cas (tous rétrospectifs)	88 cas (dont 6 prospectifs)
dont :		
- Dysmorphies faciales	8	17
- Anomalies cardiaques et circulatoires	4	27
- Anomalies du système nerveux	1	13
Troubles Neuro-développementaux	1 cas (rétrospectif)	17 cas (dont 8 prospectifs)
dont :		
- Troubles de l'émotion / langage / comportement / apprentissage	1	9
- Somnolence		5

▪ Laboratoire Sandoz

Le laboratoire rapporte 34 cas (Littérature: 6, Spontané: 9, essais cliniques: 19; 30 graves and 4 non graves). Cela correspond à 30 grossesses (cas exposition maternelle : 20, cas exposition avec bébés associés : 8, cas bébés seuls : 6). Pas de cas d'exposition rapporté en France.

Tableau 31 : Cas enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine

	Monde
Nombre	34 cas
Issues de grossesse	
- Naissances normales	2
- FCS, MIU	19 (toutes en polythérapie)
- Avec malformations	6 (dont 5 en polythérapie)

Sur les 5 cas de malformations en polythérapie, il s'agit de fente labiopalatine, malformation des membres, dysplasie rénale, dysplasie de la hanche, anencéphalie, anomalie vésicale, hypoplasie des glandes surrénales. Pour le cas en monothérapie, il s'agit d'une anomalie valvulaire cardiaque, d'une hernie inguinale, associée à une hydronéphrose.

9.6 [Contraception \(RCP princeps\)](#)

Il a été établi que l'oxcarbazépine avait une influence sur les deux principes actifs d'un contraceptif oral [éthinyloestradiol et lévonorgestrel]. Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe, de l'éthinyloestradiol et du lévonorgestrel étaient diminuées respectivement de 48-52 % et 32-52 %. Par conséquent, un traitement par l'oxcarbazépine peut induire une inefficacité des contraceptifs oraux. Une autre méthode contraceptive efficace doit être utilisée.

10 Pérampanel

Le pérampanel est indiqué en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie. Le pérampanel est indiqué en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'épilepsie généralisée idiopathique. Le pérampanel est le premier représentant de la classe des antagonistes sélectifs, non compétitifs des récepteurs ionotropiques au glutamate de type AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) présents sur les neurones post-synaptiques. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (SNC) et il est impliqué dans différents troubles neurologiques provoqués par une hyperexcitabilité neuronale. L'activation des récepteurs AMPA par le glutamate serait responsable de l'essentiel de la transmission synaptique excitatrice rapide dans le cerveau.

10.1 Données animales (RCP du princeps)

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique. Dans l'étude de fertilité chez le rat, des cycles oestriques prolongés et irréguliers ont été observés chez les femelles à la dose maximale tolérée (30 mg/kg) ; ces changements n'ont toutefois pas altéré la fécondité et les premiers stades du développement embryonnaire. Il n'y a pas eu d'effet sur la fécondité des mâles. L'excrétion dans le lait a été mesurée chez les rates 10 jours après la mise bas. Les concentrations étaient maximales après une heure et représentaient 3,65 fois les concentrations plasmatiques. Dans une étude de toxicité sur le développement pré- et post-natal chez le rat, il a été observé des conditions anormales de parturition et d'allaitement aux doses materno-toxiques et une augmentation de la mortalité dans la descendance. Le développement du comportement et des fonctions de reproduction des petits n'a pas été altéré, mais quelques paramètres du développement physique ont montré un certain retard, probablement secondaire aux effets pharmacologiques du pérampanel sur le SNC. Le passage à travers la barrière placentaire était relativement faible ; 0,09 % ou moins de la dose administrée a été détecté chez les fœtus. Les données non cliniques ont révélé que le pérampanel n'est ni génotoxique ni cancérogène. Chez le rat et le singe, l'administration des doses maximales tolérées a entraîné des manifestations cliniques liées au mode d'action pharmacologique sur le SNC et une réduction du poids corporel à la fin de l'étude. Aucune modification imputable directement au pérampanel de la pathologie clinique ou de l'histopathologie n'a été observée.

10.2 Données pharmacocinétiques

Le passage à travers le placenta, d'après les données animales, serait relativement faible.

10.3 Risque malformatif

10.3.1 Littérature scientifique

Pas de publication spécifique sur le sujet de la grossesse ; des généralités pour dire que l'utilisation n'est pas recommandée en l'absence de données. On retrouve une publication (Rektor *et al.*, 2012) qui rapporte un cas de grossesse exposée pendant l'étude, avec naissance normale.

10.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire titulaire de l'AMM, à savoir EISAI a fourni une revue cumulative des cas enregistrés dans sa base globale de données de pharmacovigilance, et cela jusqu'à novembre 2015. De surcroît, indépendamment des données fournies par le laboratoire, une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015¹².

¹² Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

▪ **Données issues de la base de données du laboratoire**

Le laboratoire a réalisé une recherche globale dans sa base de données de pharmacovigilance, sur le SMQ (Standardised MedDRA Queries) : « Congenital, Familiar and Genetic Disorders » et le HLG « Pregnancy, labor, delivery and postpartum conditions ». Les données fournies correspondent à une recherche dans leur base de données (novembre 2005 à décembre 2015).

En monothérapie, 11 cas prospectifs (5 expositions T1, 4 expositions T1T2T3, 1 avant et 1 inconnu) et 3 rétrospectifs. Au total, 7 naissances normales / 14 cas. Pour les 7 autres, 1FCS, 1 avortement et 5 inconnus (détail tableau ci-après). L'origine des cas (déclaration ou littérature) n'est pas précisée.

	Prospective cases number						Retrospective cases number					
	Timing of exposure in pregnancy						Timing of exposure in pregnancy					
	Total	Before Conception	1st trimester	After 1st trimester	During all pregnancy	Unknown	Total	Before Conception	1st trimester	After 1st trimester	During all pregnancy	Unknown
Ectopic pregnancy	0						0					
Spontaneous abortion	1	1 ^a					0					
Elective termination (fetal defects)	0						0					
Elective termination (no fetal defects or unknown)	1		1				0					
Stillbirth with fetal defects	0						0					
Stillbirth without fetal defects	0						0					
Live birth with congenital anomaly	0						0					
Live birth without congenital anomaly	4		2		2		3				1	2
Outcome unknown	5		2		2	1	0					
Total	11						3					

^a: Patient received 1 single dose prior to Last menstrual period

En polythérapie, le laboratoire rapporte 23 cas, tous prospectifs, sans aucune indication sur l'origine et les médicaments associés. On note 5 FCS, 10 avortements et 8 naissances vivantes et normales.

▪ **Données issues de Terappel**

- BNPV : aucune observation de grossesse sous pérampanel.
- TERAPPEL : aucune observation de grossesse sous pérampanel.

10.3.3 Relation dose-effet

Le pérampanel est efficace aux doses de 4 mg/jour à 12 mg/jour dans le traitement des crises d'épilepsie partielles. Le pérampanel est efficace à une dose allant jusqu'à 8 mg/jour dans le traitement des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques primaires. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance des patients à la dose de 8 mg/jour, la posologie peut être augmentée jusqu'à une dose de 12 mg/jour, qui peut être efficace chez certains patients (voir rubrique 4.4).

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier de données concernant la relation entre la dose de pérampanel et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero*.

10.4 Troubles neuro-développementaux

A 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.

10.5 Contraception

Le pérampanel n'est pas considéré comme étant un inducteur ou inhibiteur puissant des isoenzymes du cytochrome P450 ou des UDP-glucuronosyltransférases [UGT]. Il est par contre métabolisé par oxydation puis glucuroconjugaison et ainsi sensible à l'induction et inhibition enzymatique des cytochromes. Dans le cadre de la grossesse, il est à noter que le pérampanel, à 12mg/j (hautes doses) peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux contenant des progestatifs (levonogestrel, AUC – 40%) et qu'il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire pendant le traitement. Le RCP actuel de la spécialité princeps mentionne, concernant l'effet du pérampanel sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux : « Chez des femmes en bonne santé, l'administration concomitante de Fycompa à la dose de 12 mg (mais pas de 4 ou 8 mg/jour) pendant 21 jours et d'un contraceptif oral combiné a diminué l'exposition au lévonorgestrel (les valeurs moyennes de la Cmax et de l'ASC ont été diminuées chacune de 40 %). L'ASC de l'éthinylestradiol n'a pas été modifiée par Fycompa à la dose de 12 mg, tandis que sa Cmax a été diminuée de 18 %. Par conséquent, il convient de prendre en compte le risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des progestatifs chez les femmes ayant besoin de 12 mg/jour de Fycompa et de leur demander d'utiliser un autre moyen de contraception fiable supplémentaire (dispositif intra-utérin, préservatif) (voir rubrique 4.4). »

11 Phénobarbital / Primidone

Environ 15 pour cent de la primidone est métabolisée en phénobarbital. Ainsi, ces deux substances actives sont considérées conjointement et les conclusions qui pourront être dégagées pour le phénobarbital pourront être étendues à la primidone. *A contrario*, la primidone ayant d'autres métabolites que le phénobarbital, les conclusions de la primidone ne seront pas nécessaires valables pour le phénobarbital.

11.1 Données animales (RCP du princeps)

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

11.2 Données pharmacocinétiques

Le phénobarbital et la primidone traversent le placenta de façon significative. Ils se retrouvent dans le sang de cordon à des concentrations équivalentes aux concentrations plasmatiques maternelles (Harden *et al.*, 2009).

11.3 Risque malformatif

11.3.1 Fréquence globale de malformations et estimations de risque

Les études disponibles concernant le phénobarbital sont résumées dans le Tableau 32. La fréquence globale de malformations majeures suite à une exposition *in utero* au phénobarbital a été considérée au travers de séries de cas, d'études de registre et de cohorte (Bertollini *et al.*, 1987 ; Wladimiroff *et al.*, 1988 ; Oguni *et al.*, 1992 ; Battino *et al.*, 1992 ; Waters *et al.*, 1994 ; Al Bunyan *et al.*, 1999 ; Canger *et al.*, 1999 ; Samren *et al.*, 1997 ; Olafsson *et al.*, 1998 ; Kaneko *et al.*, 1999 ; Samren *et al.*, 1999 ; Dessens *et al.*, 2000 ; Holmes *et al.*, 2001 ; Dean *et al.*, 2002 ; Kaaja *et al.*, 2003 ; Wide *et al.*, 2004 ; Holmes *et al.*, 2004a ; Holmes *et al.*, 2004b ; Eroglu *et al.*, 2008 ; Hernandez-Diaz *et al.*, 2012 ; Veiby *et al.*, 2014 et Tomson *et al.*, 2018) et d'une méta-analyse compilant les données disponibles (Meador *et al.*, 2008). Parmi celles-ci, n'est pas repris ici l'étude ne faisant pas la distinction entre les expositions au phénobarbital seul ou en association (Olafsson *et al.*, 1998), puisque le rôle du ou des autres antiépileptiques dans la survenue de malformations ne peut être exclu. Il convient de noter que les données de l'étude de Battino *et al.*, 1992 ont été mises à jour au travers de la publication de Canger *et al.*, 1999 et que les résultats de Holmes *et al.*, 2004a et Holmes *et al.*, 2004b ont été actualisés via l'étude de Hernandez-Diaz *et al.*, 2012. Ainsi, seules les dernières mises à jour sont rapportées ici.

- Etudes prospectives

- Sans comparateur

Wladimiroff *et al.*, 1988. Etude prospective décrivant les issues de 138 grossesses exposées aux antiépileptiques, survenues entre 1982 et 1987. **Les auteurs observent un cas de malformations parmi les 17 grossesses exposées au phénobarbital en monothérapie.**

Oguni *et al.*, 1992. Etude prospective visant à comparer les issues de 115 grossesses survenues entre 1982 et 1989 aux issues de 119 grossesses survenues entre 1971 et 1984, chez des femmes épileptiques recrutées dans le même institut (Canada). Sur la période 1982-1989, les auteurs observent une modification des prescriptions, avec une part plus importante de monothérapie, une diminution du nombre moyen d'antiépileptique utilisé, une diminution de la prescription de phénytoïne, phénobarbital et primidone, et au contraire une augmentation de la prescription de carbamazépine et valproate. Sur les périodes 1971-1984 et 1982-1989, les auteurs rapportent respectivement 2 cas de malformations parmi les 7 grossesses exposées au phénobarbital seul, et 0 cas de malformations parmi les 3 grossesses exposées au phénobarbital seul, soit au total **2 cas de malformations parmi les 10 grossesses (20 %)**. A noter que le nombre de grossesses exposées est trop faible pour permettre une conclusion.

Wide *et al.*, 2004. Etude rétrospective d'enfants nés de mères épileptiques entre 1995 et 2001 en Suède, avec un recueil prospectif des données. La cohorte est constituée grâce au croisement du registre suédois des naissances, du registre suédois des malformations et des dossiers médicaux hospitaliers. Les enfants exposés aux antiépileptiques en début de grossesse (n = 1398) sont identifiés à partir du registre suédois des naissances, parmi lesquels **7 enfants exposés *in utero* au**

phénobarbital, dont 1 présentant une malformation (soit une fréquence de 14 %). A noter que le nombre de grossesses exposées est trop faible pour permettre une conclusion.

Eroglu *et al.*, 2008. Etude prospective incluant 84 femmes enceintes épileptiques traitées par antiépileptiques, recrutées entre 1996 et 2006 au sein d'un hôpital Turque. Tous les enfants sont examinés à la naissance par un pédiatre et lorsqu'une malformation est suspectée un examen clinique approfondi est réalisé. Toutes les patientes ont reçu une supplémentation en acide folique (5 mg/jour). Parmi les 84 grossesses, 4 n'ont pas été menées à leur terme (avortements pour raison personnelle) et **8 cas de malformations congénitales ont été décrits parmi les 80 naissances (10 %).** Les auteurs rapportent le cas d'un enfant porteur d'une malformation parmi les 5 enfants nés de mères exposées au phénobarbital. A noter que la période d'exposition au cours de la grossesse n'est pas précisée et que le nombre de grossesses exposées est trop faible pour permettre une conclusion.

Ainsi, parmi les études prospectives sans groupe comparateur, des taux de malformations compris en 5,9 et 20 % sont rapportés après exposition au phénobarbital en monothérapie, dans des études de très faibles effectifs (de 5 à 17 grossesses exposées). En effet, il est respectivement rapporté 1 ; 2 ; 1 et 1 cas de malformations parmi les 17 ; 10 ; 7 et 5 grossesses exposées au phénobarbital seul (Wladimiroff *et al.*, 1988 ; Oguni *et al.*, 1992 ; Wide *et al.*, 2004 et Eroglu *et al.*, 2008). Dans l'étude prospective basée sur les données du Registre Grossesse australien (Vajda *et al.*, 2014), il n'a pas été observé de malformations chez les 4 enfants nés de femmes exposées au phénobarbital en monothérapie au moins au 1^{er} trimestre de grossesse. Au vu du faible nombre de cas, aucune comparaison n'a été réalisée.

- **Avec un groupe témoin épileptique non traité**

Kaneko *et al.*, 1999. Etude prospective multicentrique (Japon, Italie et Canada) compilant 983 naissances de mères épileptiques recrutées entre 1978 et 1991. Il convient de noter qu'au de la période d'étude, couvrant celle de l'étude Kaneko *et al.*, 1988, il est fort probable que les résultats de cette dernière soient inclus dans l'étude de Kaneko *et al.*, 1999, ainsi seule cette étude est considérée dans le présent rapport. Le recrutement a permis d'intégrer 1072 patientes à l'étude, parmi lesquelles 89 ont été exclues (54 par manque de données ; 19 pour cause d'avortements spontanés et 16 pour avortements volontaires). Ainsi l'étude a porté sur 983 grossesses, parmi lesquelles 98 non exposées aux antiépileptiques, 500 exposées en monothérapie et 385 exposées en polythérapie. Le risque malformatif sans exposition s'inscrit à 3,1% (3/98) *versus* 9% pour les grossesses exposées à un(des) antiépileptique(s) (80/885). **Parmi les 79 grossesses exposées au phénobarbital seul, 4 cas de malformations sont observés, soit une fréquence de 5,1 %.** Par comparaison à un groupe contrôle épileptique non traité, les auteurs ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative du taux de malformations après exposition *in utero* au phénobarbital (estimation de risque égale à 1,7 (p > 0,05)).

De la même manière, Kaaja *et al.*, 2003, ne rapportent pas de lien statistiquement significatif entre l'exposition *in utero* au phénobarbital et la présence d'une malformation chez le nouveau-né. Cette cohorte prospective est constituée de femmes épileptiques suivies à la maternité d'Helsinki entre 1980 et 1988, incluant 979 enfants (970 grossesses) nés de 641 femmes épileptiques, parmi lesquels 740 enfants exposés *in utero* à un antiépileptique au 1^{er} trimestre de grossesse (dont 594 exposés en monothérapie). Ces enfants sont comparés au groupe témoin constitué des enfants nés de mères épileptiques non traitées (n = 239). **Parmi les 5 grossesses exposées au phénobarbital seul, il n'est pas rapporté de cas de malformations.** La régression logistique réalisée ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre l'exposition au phénobarbital (en considérant les cas en mono- et polythérapie ; avec un ORa = 1,7 (0,3 – 7,9)) et le risque de malformation, après ajustement sur la consommation maternelle d'alcool, le niveau de scolarité maternelle, la parité, le tabagisme, les convulsions au 1^{er} trimestre de grossesse, l'utilisation d'antiépileptique et le niveau de folate

- **Avec un groupe témoin non épileptique non traité**

Par comparaison à un groupe contrôle non épileptique non traité, une augmentation du risque global de malformation est rapportée dans les 3 études disponibles, dont l'une ne faisant pas d'analyse statistique et avec une différence statistiquement significative pour l'étude incluant le plus grand nombre de grossesses.

Holmes *et al.*, 2001 ont conduit une étude sur la période 1986 – 1993, dans 5 maternités autour de Boston. Les femmes ont été recrutées dans les salles d'accouchement. Sont exclues les femmes ne parlant pas anglais, ayant une grossesse multiple, ayant d'autres facteurs de risque de tératogénicité

(comme le diabète de type 1 mellitus). Les résultats des examens pédiatriques (taille, poids, périmètre crânien, malformations) des femmes n'ayant pas accepté de participer à l'étude ont été examinés. Pour chaque enfant recruté, un enfant contrôle a été sélectionné aléatoirement parmi les 10 enfants les plus proches en termes de date de naissance. Les enfants inclus à l'étude ont été vus par un médecin (en aveugle pour 93 % d'entre eux). Parmi les 128049 femmes ayant accouché au cours de la période d'étude, 64 enfants nés de mères exposées au phénobarbital en monothérapie au cours de leur grossesse ont été recrutés et 508 enfants nés de mères sans antécédent de crises et n'ayant pas pris d'antiépileptique au cours de leur grossesse (groupe contrôle). **Une augmentation non statistiquement significative de risque de malformations majeures est rapportée chez les enfants exposés *in utero* en monothérapie au phénobarbital (ORa = 2,7 (0,6 – 16,4), avec une fréquence de 4,7 % (3/64) versus 1,8 % (9/508)),** après ajustement sur le tabagisme, l'alcool, l'abus de substances et la sévérité des crises. Aucun cas de malformation n'a été rapporté parmi les 98 enfants nés de mères ayant des antécédents de crises, mais n'ayant pas pris d'antiépileptique au cours de leur grossesse. En regroupant les troubles suivants : malformations majeures, microcéphalie, retard de croissance, hypoplasie de la partie moyenne du visage, hypoplasie des doigts, une augmentation statistiquement significative de risque est rapportée chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital (ORa = 3,9 (1,4 – 10,9)) (Holmes *et al.*, 2001).

Le même type de résultat est obtenu par Waters *et al.*, 1994 ont conduit une étude prospective afin de comparer les issues de grossesses de femmes épileptiques (n = 174) à celle de femmes non épileptiques (n = 355), survenues entre 1987 et 1990. Les femmes ayant des conduites addictives (drogues ou alcool) ont été exclues de l'analyse. Parmi les 174 grossesses survenues chez des femmes épileptiques, 15 femmes n'ont pas été traitées par antiépileptique (0 cas de malformation rapporté). Parmi les 159 femmes épileptiques traitées, **21 grossesses ont été exposées au phénobarbital seul, parmi lesquelles 2 cas de malformations majeures (9,5 %).** Le taux de malformations majeures n'est pas précisé pour le groupe contrôle. En regroupant l'ensemble des issues anormales (malformations majeures, mineures et décès), les auteurs concluent à une augmentation statistiquement significative de la fréquence d'issues anormales chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital en monothérapie par rapport aux issues de grossesses des femmes non épileptiques (5/21 soit 23,8 % versus 12/355 soit 3,4 %) ; p = 0,001).

Hernandez-Diaz *et al.*, 2012. Registre observationnel, prospectif Nord-Américain (Etats Unis et Canada) établi à Boston en 1997 (registre NAAED). Ce registre intègre des cas prospectifs « purs », pour lesquels aucune information sur l'issue de grossesse n'est connue lors de l'inclusion et des cas prospectifs « traditionnels », pour lesquels quelques informations sur le fœtus sont connues, typiquement suite à l'échographie réalisée entre 16 et 20 SG. Les dernières données publiées concernent la période d'étude (1997 – 2011) et les fréquences de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à une monothérapie antiépileptique utilisée au cours du 1^{er} trimestre de grossesse ont été comparées à deux groupes contrôles : (i) population contrôle composée de femmes enceintes de l'entourage (amis et famille) non exposées aux antiépileptiques (ii) population de femmes enceintes exposées à la lamotrigine. **Ce registre inclut 199 femmes exposées au phénobarbital en monothérapie au 1^{er} trimestre et rapporte 11 cas de malformations majeures, soit un taux de malformation de 5,5 % (2,8 – 9,7).** Ainsi, une augmentation statistiquement significative de risque est rapportée chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital par rapport au groupe contrôle non exposé pour lequel un taux de malformation de 1,1 % est rapporté (5/442), soit un RR = 5,1 (1,8 – 14,9). A noter que parmi les 11 cas de malformations majeures rapportées suite à une exposition *in utero* au phénobarbital, 5 sont des cas prospectifs purs, 5 sont des cas prospectifs « traditionnels » et pour le dernier l'information n'est pas connue.

- **Avec un groupe témoin épileptique traité par d'autres antiépileptiques**

Lamotrigine

Parmi les deux registres prospectifs ayant comparé la fréquence globale de malformation chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital à celle d'enfants nés de mères épileptiques traitées par lamotrigine, une augmentation statistiquement significative du risque de malformations (de l'ordre de 3) est rapportée, avec pour l'un des 2 registres une perte de significativité statistique en restreignant au cas purement prospectifs. Il convient de noter que les effectifs sont du même ordre de grandeur entre les 2 registres.

Hernandez-Diaz *et al.*, 2012. Dans le registre prospectif Nord-américain antiépileptique et grossesse susmentionné, ayant recensé 11 cas de malformations majeures parmi les 199 femmes exposées à la

carbamazépine en monothérapie au 1^{er} trimestre (soit 5,5 % (2,8 – 9,7)), les auteurs mettent en évidence une augmentation statistiquement significative par rapport au groupe traité par lamotrigine pour lequel un taux de malformation de 2 % est rapporté (31/1562), soit **un RR = 2,9 (1,4 – 5,8)**. A noter que cette augmentation n'atteint plus la significativité statistique en restreignant l'analyse aux cas purement prospectifs (RR = 2,5 (0,9 - 6,8)). L'estimation de risque étant du même ordre de grandeur, il ne peut être exclu que la perte de significativité soit liée à une perte de puissance.

De la même manière, d'après les données publiées du registre international EURAP (Tomson *et al.*, 2018), **19 cas de malformations majeures ont été observées parmi les 294 femmes exposées au phénobarbital en monothérapie, soit une fréquence de 6,5 % (4,2 – 9,9)**. Une augmentation statistiquement significative de risque est rapportée chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital (OR = 2,3 (1,4 – 3,8)), par comparaison au groupe traité par lamotrigine (toutes concentrations) pour lequel le taux de malformation est de 2,9 % (2,3 – 3,7). Il convient de noter que ce risque a été calculé en interne (ANSM) puisque les auteurs n'établissent pas la comparaison par rapport à l'ensemble des expositions à la lamotrigine, mais uniquement par rapport au groupe traité par des doses de lamotrigine inférieures ou égales à 325 mg/j, pour lesquelles ils identifient un risque accru pour le phénobarbital, à une posologie supérieure à 130 mg/j *versus* lamotrigine ($\leq$ 325 mg) : OR = 5,8 (2,4 – 14,1).

Autres antiépileptiques

Des comparaisons ont également été réalisées avec le valproate et la phénytoïne.

Battino *et al.*, 1992 et Canger *et al.*, 1999 ont publié les résultats d'une étude prospective conduite chez des patientes épileptiques, respectivement sur les périodes 1977-1989 et 1977-1996. L'étude publiée en 1999 consistant en une mise à jour des résultats de l'étude de 1992, c'est donc l'étude la plus complète qui sera principalement détaillée dans le présent rapport. L'étude inclut 517 patientes épileptiques, ayant donné lieu à 628 grossesses. Seules les premières grossesses de chacune des 517 femmes ont été intégrées à l'analyse. Les grossesses ayant conduit à des avortements (38 avortements spontanés, 20 avortements volontaires) et pour lesquelles des données sont manquantes (n = 7) ont été exclues de l'analyse. L'étude inclut finalement 452 grossesses, parmi lesquelles 25 non exposées aux antiépileptiques, 313 exposées à un antiépileptique en monothérapie et 114 exposées en polythérapie. Ont été considérées séparément les malformations définies comme « sévères » par les auteurs, les malformations définies comme « déformations » (ie dislocation de la hanche, pied bot et arthrogrypose) et les malformations « légères ». **Les enfants ayant été exposés *in utero* au phénobarbital seul présentent un taux de malformations de 3,6 % (3/83)** de malformations majeures (malformations définies par les auteurs comme « sévères » et « déformations »). A noter que le taux de malformations est statistiquement inférieur à celui observé avec le valproate seul ($p < 0,00003$) pour lequel un taux de 15,9 % (7/44) (Canger *et al.*, 1999).

Samren *et al.*, 1997 ont poolé et ré-analysé les résultats de 5 études prospectives européennes. Il s'agit de 2 études allemandes (Koch *et al.*, 1992 et Kleppel *et al.*, 1986 puis 1988), une finlandaise (Hiilesmaa *et al.* 1982) et deux des Pays Bas (Omtzigt *et al.* 1992 et Lindhout *et al.* 1984). Ces études compilent 1379 enfants (pour 896 femmes entre 1971-1990), 1221 exposés à des antiépileptiques et 158 non exposés (qui proviennent des 2 études allemandes). Les auteurs compilent des données de **48 grossesses exposées au phénobarbital, parmi lesquelles 5 cas de malformations**. Pour chaque antiépileptique, les issues de grossesses recueillies dans ces 5 études (soit 1221 grossesses exposées) ont été comparées aux issues de grossesses obtenues avec l'antiépileptique ayant le plus faible taux de malformations, à savoir la phénytoïne. Une augmentation statistiquement significative de risque est obtenue pour le phénobarbital en ajustant sur le centre de recueil (RR = 4,2 (1,0 – 18,6)), mais pas en ajustant sur le type d'épilepsie (RR = 1,9 (0,5 – 6,9)).

▪ **Etudes rétrospectives (registres populationnels)**

Veiby *et al.*, 2014 : étude rétrospective conduite à partir du registre médical norvégien des naissances incluant tous les accouchements (> 12 semaines de grossesse), sur la période 1999 – 2011, rapportent 2 cas de malformations parmi les 27 femmes enceintes exposées au phénobarbital en monothérapie pendant la grossesse (sans précision sur le trimestre), soit une fréquence de 7,4 %. Une fréquence de 2,9 % est observée dans le groupe contrôle composé des enfants nés de mères non épileptiques (n = 771412), l'augmentation n'atteignant pas la significativité statistique, avec un RR = 2,75 (0,65 - 11,6). Les estimations de risque sont ajustées sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme et les pathologies chroniques maternelles (autre que l'épilepsie). En outre, il est à noter que la fréquence de malformations

chez les enfants nés de mères épileptiques non traitées est semblable (2,8 % ; 106/3773) à celui du groupe contrôle non épileptique non traité.

▪ **Méta-analyses – Compilation de données**

Dans la méta-analyse de [Meador et al., 2008](#) établie sur les données de la littérature disponibles jusqu'à 2007, incluant donc les études recensées dans le présent rapport et publiées avant 2007, une fréquence de malformations (majeures et mineures) égale à 4,91 % (3,22 – 6,59) est rapportée chez les enfants nés de mères traitées par phénobarbital en monothérapie. Cette fréquence n'est pas statistiquement significative par comparaison au groupe contrôle non épileptique non traité pour lequel un taux de 3,27 % (1,37 - 5,17) est rapporté. A noter que la méthodologie de cette méta-analyse est discutable puisqu'elle inclut des études prospectives et rétrospectives et qu'elle englobe les malformations majeures et mineures.

A titre purement indicatif, afin d'estimer le pourcentage de malformations chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital, ont été conservées les études analysant les issues de grossesses exposées au phénobarbital en monothérapie, collectées prospectivement ou issues de registres populationnels. Ainsi, il a été exclu :

- L'étude d'[Olafsson et al., 1998](#) en raison de l'absence de distinction entre les mono- et polythérapies ;
- les études de [Bertollini et al., 1987](#) ; [Al Bunyan et al. 1999](#) ; [Samren et al., 1999](#) [Dean et al., 2002](#) en raison de leur caractère rétrospectif.

En cumulé, les données publiées disponibles rapportent 779 issues de grossesses collectées prospectivement ou issues de registres populationnels avec une exposition au phénobarbital en monothérapie, parmi lesquelles 50 malformations ont été rapportées, soit un pourcentage de 6,4 % (4,8 – 8,5).

	Malformations majeures (n)	Population cible (n)	% malformations majeures	Borne inf. IC malformations majeures*	Borne sup. IC malformations majeures**
Wladimiroff et al., 1988	1	17	5,9	0,01	33
Oguni et al., 1992	2	10	20	1,95	73
Waters et al., 1994	2	21	9,5	0,93	35
Samren et al., 1997	5	48	10,4	3,31	24
Battino et al. 1992 et Canger et al., 1999	3	83	3,6	0,69	11
Kaneko et al., 1999	4	79	5,1	1,33	13
Holmes et al., 2001	3	64	4,7	0,90	14
Kaaja et al., 2003	0	5	0	/	/
Eroglu et al., 2008	1	5	20	0,02	113
Tomson et al., 2011	16	217	7,4	4,21	12
Hernandez-Diaz et al., 2012	11	199	5,5	2,75	10
Vajda et al., 2014	0	4	0	17,58	96
Veiby et al., 2014	2	27	7,4	0,72	27
TOTAL	50	779	6,4	4,8	8,5

* égal à : $\frac{((1,96/2)-((c+0,02)^{0,5}))^2}{b*100}$; ** égal à : $\frac{((1,96/2)+((c+0,96)^{0,5}))^2}{b*100}$ (où c est le nombre de cas et b le nombre de naissances) cf EUROCAT.

D'autres part les études rétrospectives retrouvent une fréquence de malformations du même ordre de grandeur (pour le phénobarbital en monothérapie) : 5 % ([Meador et al., 2008](#)) ; 14,3 % ([Wide et al., 2004](#)) ; 9,8 % ([Dean et al., 2002](#)) et 7,4 % ([Veiby et al. 2014](#)) (à l'exception de [Samren et al., 1999](#) qui retrouvent un taux de 3 %).

Les études disponibles concernant spécifiquement la primidone sont résumées dans le Tableau 33. Des 7 études prospectives concernant la primidone, il ressort que le nombre de données disponibles est faible (~ 150 grossesses). Ces études rapportent les taux de malformations variables suivant les études : 0 % (0/3) ([Wide et al., 2004](#)) ; 5,7 % (2/35) ([Canger et al., 1999](#)) ; 7,5 % (3/40) ([Tomson et al., 2018](#)) ; 7,7 % (2/26) ([Shapiro et al., 1976](#)) ; 9 % (4/43) ([Samren et al., 1997](#)) ; 12,5 % (1/8) ([Ratting et al., 1982](#)) et 14,3 % (5/35) ([Kaneko et al., 1999](#)). Néanmoins, le nombre de grossesses incluse dans

chacun de ces études est trop faible pour permettre une conclusion quant au risque malformatif spécifique pour la primidone.

[Weston et al., 2016](#). Revue de la littérature et méta-analyses réalisées à partir des données publiées jusqu'en septembre 2015. Sont incluses les études de cohortes prospectives, des études de cohortes constituées à partir des registres de grossesse et les essais cliniques randomisés, constituées de femmes épileptiques traitées par antiépileptique en monothérapie. Deux groupes contrôles sont considérés : les femmes non épileptiques et les femmes épileptiques non traitées par antiépileptique au cours de leur grossesse, puis des comparaisons entre les antiépileptiques sont réalisées. Le critère principal étudié est le taux de malformations majeures. Quatre groupes de malformations (anomalie de fermeture du tube neural, malformations cardiaques, fentes faciales/malformations craniofaciales et les malformations du squelette ou des membres) ont également été étudiés en critère secondaire. La revue de la littérature a permis d'identifier 50 études publiées, dont 31 utilisées pour réaliser les méta-analyses. Les enfants exposés *in utero* au phénobarbital ont un taux de malformations moyen de 7,10 % (5,36 % – 9,08 % ; n = 709 ; 23 études), 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)). L'exposition prénatale à la primidone (8,49 % (4,13 % – 14,22 %) ; n = 110 ; 6 études) n'est pas associée à une augmentation de risque, mais les données disponibles sont peu nombreuses.

Tableau 32 : Taux de malformations observés dans les études portant sur le phénobarbital et estimations de risque

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformati ons (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	
ETUDES PROSPECTIVES									
Shapiro <i>et al.</i> , 1976 Malformations majeures et autres	Etats-Unis (Prospectif)	12	/	7,1 %	Non épileptique	49977	3216	6,4 %	/
Wladimiroff <i>et al.</i> , 1988 – 1^{er} Trimestre	Pays-Bas (1982 - 1987) (Prospectif)	17	1	5,9 %	/	/	/	/	/
Oguni <i>et al.</i> , 1992 – 1^{er} Trimestre	Canada (1971 - 1989) (Prospectif)	10	2	20 %	/	/	/	/	/
Jones <i>et al.</i> , 1992 [Résumé]	USA (Prospectif)	76	/	/	/	/	/	/	/
Waters <i>et al.</i> , 1994 – Pendant la grossesse (72 % T1)	USA (1987 - 1990) (Prospectif)	21	2	9,5 %	Groupe non épileptique	Augmentation SS en additionnant les issues anormales (malformations majeures, mineures et décès) : 23,8% versus 3,4 % (p = 0,001)			
Canger <i>et al.</i> , 1999 (mise à jour de Battino <i>et al.</i> , 1992) Cohorte - 1^{er} Trimestre	Italie (1977-1996) (Prospectif)	83	3	3,6 %	Groupe épileptique non traité	25	0	0 %	/
					Groupe traité par valproate	44	7	15,9 %	p < 0,00003
Kaneko <i>et al.</i> , 1999 Cohorte	Japon, Italie, Canada (1978 - 1991) (Prospectif)	79	4	5,10%	Groupe épileptique non traité	98	3	3,10%	1,7 (p > 0,05)
Holmes <i>et al.</i> , 2001 Cohorte	USA (1986 – 1993) (Rétrospectif)	64	3	4,70%	Groupe non épileptique non traité ^{†††}	508	9	1,8 %	2,7 (0,6 – 16) (ORa = 3,9 (1,4 – 10,9) en regroupant différents types de malfo.
Kaaja <i>et al.</i> , 2003 Cohorte	Finlande (1980 - 1998) (Prospectif)	5	0	0 %	Groupe épileptique non traité	239	2	0,8 %	1,7 (0,3 – 7,9)** †
Eroglu <i>et al.</i> , 2008 – np	Turquie (1996 - 2006) (Prospectif)	5	1	20 %	/	/	/	/	/

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformatio ns (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	
Tomson <i>et al.</i> , 2018 Non publié (Registre EURAP) – 1^{er} Trimestre	International (42 pays) (1999 – 2016) (Prospectif)	294	19	6,5 % (4,2 - 9,9)	Groupe traité par lamotrigine	2514	74	2,9 % (2,3 - 3,7)	2,3 (1,4 - 3,8) (non calculé par les auteurs ; calculé en interne)
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED) – 1^{er} Trimestre	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	199	11	5,5 % (2,8 – 14,9)	Groupe traité par lamotrigine	1562	31	2,0 % (1,4 – 2,8)	2,9 (1,4 - 5,8) +++++ 2,5 (0,9 - 6,8) (purement prospectif)
					Groupe non épileptique non traité	442	5	1,1 % (0,37 – 2,6)	5,1 +++++ (1,8 - 14,9)
Vajda <i>et al.</i> , 2014 (Registre Epilepsie Australien) – 1^{er} Trimestre	Australie (1998-2013) (Prospectif)	4	0	0 %	Groupe épileptique non traité	183	4	2,19 %	/
REGISTRES POPULATIONNELS									
Olafsson <i>et al.</i> , 1998 (Registre)	Islande (1972 - 1990) (Rétrospectif)	92**	8**	8,7%**	Population générale	/	/	2,2 %	SMR (Standard morbidity ratio) = 4,0 (1,7 – 7,9)**
Wide <i>et al.</i> , 2004 (Croisement de registres Suédois) – Début de grossesse	Suède (1995-2001) (Rétrospectif)	7	1	14,3%	Groupe non épileptique non traité	/	/	2,1 % ^{††}	/
					Groupe traité par valproate	268	26	9,7 %	/
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre des naissances norvégien) – Pendant la grossesse	Norvège (1999 – 2011) (Rétrospectif)	27	2	7,40 %	Groupe non épileptique non traité	771412	/	2,9 %	2,75 (0,65 – 11,6)*
ETUDES RETROSPECTIVES									
Speidel <i>et al.</i> , 1972	UK (1948 – 1972) (Rétrospectif)	240**	10**	4,2 %**	/	/	/	/	/
Bertollini <i>et al.</i> , 1987 Cohorte – Début de grossesse	France, Italie, Suède (1970 – 1985 ; suivant les lieux) (Rétrospectif)	250	7	2,8 %	Groupe traité par CBZ ou PHE ou VPA	/	/	/	0,8 (écart type non fourni)
Samren <i>et al.</i> , 1999 – 1^{er} Trimestre	Pays-Bas (1972 - 1992) (Rétrospectif)	172	5	3 %	Groupe non épileptique apparié †††	2000	29	1,5 %	2,0 (0,8 – 5,3)

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformatio ns (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	
Al Bunyan M, Abo-Talib Z. 1999	Arabie Saoudite (1985 - 1994) (Rétrospectif)	2	0	0 %	/	/	/	/	/
Dessens <i>et al.</i> , 2000	Pays-Bas (Rétrospectif)	/	/	4,8 %	Groupe non épileptique apparié sur l'âge, le sexe et l'âge maternel	/	/	0,5 %	/
Dean <i>et al.</i> , 2002 Cohorte	Ecosse (1976 et 2000) (Rétrospectif)	61	6	9,8 %	Groupe épileptique non traité (58 % épilepsie développée après la naissance)	38	2	5,3 %	/
META-ANALYSES - COMPILATION									
Samren <i>et al.</i> , 1997 Méta-analyse	5 études Prospectives (Koch 1992 ; Kleppel 1986 puis 1988, Hiilesmaa 1982 ; Omtzigt 1992 et Lindhout 1984)	48	5	10 %	Groupe traité par phénytoïne	141	9	6 %	1,9 (0,5 – 6,9) (ajustement type d'épilepsie) 4,2 (1,0 – 18,6) (ajustement centre de recueil de données)
	2 études allemandes (Koch <i>et al.</i> , 1992 ; Kleppel <i>et al.</i> , 1986 puis 1988)	6	1	17 %	Groupe non épileptique	158	12	8 %	2,4 (0,3 – 23,0)
Meador <i>et al.</i> , 2008 (Malfos mineures et majeures)	Méta-analyse (1970 - 2007)	945	/	4,91 % (3,22 - 6,59)	Groupe non épileptique	108084	4487	3,27 % (1,37 – 5,17)	Différence NS
Weston <i>et al.</i> , 2016 Méta-analyse	Méta-analyse (jusqu'à 2015)	709	/	7,10 % (5,36 – 9,08)	Groupe non épileptique	1591	41	/	2,84 (1,57 – 5,13)
					Groupe épileptique non traité	645	15	/	1,95 (0,97 – 3,93)

** : mono et polythérapie ; Nc : non calculable ; OR : Odd ratio ; PB : Phénobarbital ; Primi : primidone ; SS : statistiquement significative. †Ajustement sur la consommation maternelle d'alcool, le niveau de scolarité maternelle, la parité, le tabagisme, les convulsions au 1^{er} trimestre de grossesse, l'utilisation d'antiépileptique et le niveau de folate ; †† d'après Tomson *et al.*, 2015 ; †††Appariée sur l'âge maternel, la parité, le sexe de l'enfant, l'année de naissance de l'enfant et l'hôpital de naissance de l'enfant. ††††Ajustement sur le tabagisme, l'alcool, l'abus de substances et la sévérité des crises. *Ajustement sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme, la supplémentation en folate et les pathologies maternelles chroniques (autre que l'épilepsie). ††††† Facteurs de confusion considérés (mais sans impact) : âge maternel, ethnicité, niveau d'éducation, consommation d'alcool, tabagisme, supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique, consommation de drogues, l'année et maladies chroniques.

Tableau 33 : Taux de malformations observés dans les études portant sur la primidone et estimations de risque

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformatio s (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	
ETUDES PROSPECTIVES									
Shapiro <i>et al.</i> , 1976	Etats-Unis (Prospectif)	26	2	7,7 %	Non épileptique	49977	1373	2,7 %	/
Rating <i>et al.</i> , 1982	Allemagne (à partir 1976) (Prospectif)	8	1	12,5 %	/	/	/	/	/
Canger <i>et al.</i> , 1999 (mise à jour de Battino <i>et al.</i> , 1992) Cohorte - 1^{er} Trimestre	Italie (1977-1996) (Prospectif)	35	2	5,7 %	Groupe épileptique non traité	25	0	0 %	/
					Groupe traité par valproate	44	7	15,9 %	/
Kaneko <i>et al.</i> , 1999 Cohorte	Japon, Italie, Canada (1978 - 1991) (Prospectif)	35	5	14,3 %	Groupe épileptique non traité	98	3	3,10%	5,3 (p = 0,029)
Kaaja <i>et al.</i> , 2003 Cohorte	Finlande (1980 - 1998) (Prospectif)	6	1	17 %	Groupe épileptique non traité	239	2	0,8 %	1,8 (0,1 – 24,2)** †
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP) – 1^{er} Trimestre	International (42 pays) (1999 – 2016) (Prospectif)	40	3	7,5 % (2,6 - 19,9)	Groupe traité par lamotrigine	2514	74	2,9 % (2,3 - 3,7)	2,6 (0,8 - 7,7) (non calculé par les auteurs ; calculé en interne)
REGISTRES POPULATIONNELS									
Olafsson <i>et al.</i> , 1998 (Registre)	Islande (1972 - 1990) (Rétrospectif)	31**	2**	6,5%**	Population générale	/	/	2,2 %	SMR (Standard morbidity ratio) = 2,9 (0,3 – 10,3)**
Wide <i>et al.</i> , 2004 (Croisement de registres Suédois) – Début de grossesse	Suède (1995-2001) (Rétrospectif)	3	0	0 %	Groupe non épileptique non traité	/	/	2,1 %††	/
					Groupe traité par valproate	268	26	9,7 %	/
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre des naissances norvégien) – Pendant la grossesse	Norvège (1999 – 2011) (Rétrospectif)	6**	0**	0 μ	Groupe non épileptique non traité	771412	/	2,9 %	nr
ETUDES RETROSPECTIVES									
Bertollini <i>et al.</i> , 1987	France, Italie, Suède	22	0	0 %	Groupe traité par CBZ ou PHE ou VPA	/	/	/	nr

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformatio ns (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	
Cohorte – Début de grossesse	(1970 – 1985 ; suivant les lieux) (Rétrospectif)								
Samren <i>et al.</i> , 1999 – 1^{er} Trimestre	Pays-Bas (1972 - 1992) (Rétrospectif)	18	0	0 %	Groupe non épileptique apparié †††	2000	29	1,5 %	nr
Dean <i>et al.</i> , 2002 Cohorte	Ecosse (1976 et 2000) (Rétrospectif)	2	0	0 %	Groupe épileptique non traité (58 % épilepsie développée après la naissance)	38	2	5,3 %	/
META-ANALYSES - COMPILATION									
Samren <i>et al.</i> , 1997 Méta-analyse	5 études Prospectives (Koch 1992 ; Kleppel 1986 puis 1988, Hiilesmaa 1982 ; Omtzigt 1992 et Lindhout 1984)	43	4	9 %	Groupe traité par phénytoïne	141	9	6 %	1,0 (0,3 – 4,0) (ajustement type d'épilepsie)
	2 études allemandes (Koch <i>et al.</i> , 1992 ; Kleppel <i>et al.</i> , 1986 puis 1988)	39	3	8 %	Groupe non épileptique	158	12	8 %	1,0 (0,3 – 3,8)
Weston <i>et al.</i> , 2016 Méta-analyse	Méta-analyse (jusqu'à 2015)	110	/	8,49 % (4,1 – 14,22)	Groupe non épileptique	116	5	/	0,48 (0,03 – 8,43)
					Groupe épileptique non traité	397	7	/	3,92 (0,76 – 20,14)

†Ajustement sur la consommation maternelle d'alcool, le niveau de scolarité maternelle, la parité, le tabagisme, les convulsions au 1^{er} trimestre de grossesse, l'utilisation d'antiépileptique et le niveau de folate ; †† d'après Tomson *et al.*, 2015 ; ††† Appariée sur l'âge maternel, la parité, le sexe de l'enfant, l'année de naissance de l'enfant et l'hôpital de naissance de l'enfant. †††† Ajustement sur le tabagisme, l'alcool, l'abus de substances et la sévérité des crises. *Ajustement sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme, la supplémentation en folate et les pathologies maternelles chroniques (autre que l'épilepsie).

11.3.2 Types de malformations observées

Une étude cas témoin ([Arpino et al., 2000](#)) rapporte un excès de risque de malformations cardiaques (ORa = 2,18 (1,0 – 4,7)) et de fentes labiopalatines (ORa = 2,99 (1,4 – 6,2)) chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital en monothérapie. De plus, les auteurs concluent que le phénobarbital est associé à un risque d'hypospadias (ORa = 2,09 (1,0 – 4,5) ; $p = 0,055$), en considérant les expositions en mono- et polythérapies.

De plus, [Jones et al., 1992](#) [Résumé de congrès] rapportent une proportion importante de dysmorphie faciale et hypoplasie des ongles chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital en monothérapie. De la même manière, [Holmes et al., 2001](#) rapportent un excès de risque chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital en monothérapie, en regroupant les risques de malformations majeures, microcéphalie, retard de croissance et hypoplasie de la partie moyenne du visage (ORa = 4,2 (1,7 – 16,4) et incluant également l'hypoplasie des doigts (ORa = 3,9 (1,4 – 10,9)). [Battino et al., 1992](#) rapportent que les enfants exposés *in utero* aux barbituriques sont plus susceptibles de présenter, des malformations cardiaques.

Parmi les malformations les plus fréquemment observées (i.e hypospadias, anomalies de fermeture du tube neural, anomalies cardiovasculaires et fentes orales), l'étude prospective portant sur les données du Registre Nord-américain antiépileptique et grossesse, incluant 199 femmes exposées au phénobarbital en monothérapie au 1^{er} trimestre ([Hernandez-Diaz et al., 2012](#)) retrouve :

- 1 hypospadias (1 % (restriction sur les mâles) vs 0,04 % dans la référence externe contrôle) ;
- 4 fentes orales (2 % *versus* 0,11 % dans la référence externe contrôle) ;
- 5 anomalies cardiovasculaires (2,5 % *versus* 0,33 % dans la référence externe contrôle) ;

Ainsi, par comparaison à un groupe contrôle externe (naissances d'un hôpital de Boston), le phénobarbital semble entraîner à une augmentation du risque de fentes orales (mais il n'est pas réalisé de test statistique). Il convient de noter que parmi les 4 cas de fentes orales, un seul cas est purement prospectif. Néanmoins, en l'absence du nombre de grossesses purement prospectives exposées au phénobarbital seul, il n'est pas possible d'estimer la fréquence de chaque malformation sur la base des cas purement prospectifs.

De la même manière, les données issues du registre international EURAP mettent en évidence un taux élevé de malformations cardiaques (8/294 soit 2,7 %) et polydactylies (2/294 soit 0,7 %) après exposition *in utero* au phénobarbital. Aucune analyse statistique n'est réalisée afin de comparer les fréquences de survenue des différents types de malformations, mais un sur-risque de malformations cardiaques et de polydactylie semble être observé après exposition *in utero* au phénobarbital et par comparaison à la fréquence observée avec la lamotrigine (avec des taux respectivement égaux à 0,6 % et 0%) ([Tomson et al., 2018](#)).

L'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM rapporte que comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les enfants nés de grossesses exposées au phénobarbital en monothérapie (N=80) avaient un risque significativement plus élevé de communication inter-ventriculaire (OR : 9,8 [1,2-36,7]) ([ANSM/CNAM 2017](#)).

De plus, en rassemblant les malformations rapportées dans les différentes études disponibles concernant le phénobarbital, certaines malformations apparaissent sur-représentées par rapport à la fréquence en population générale ou par rapport aux autres malformations rapportées avec le phénobarbital, comme c'est le cas notamment pour :

- des malformations cardiaques ;
- des fentes labiopalatines ;
- des hypospadias.

Tableau 44 : Résumé des études portant sur les malformations des enfants exposés *in utero* au phénobarbital ou à la primidone

Etude	Issues de grossesse (exposées au phénobarbital)	Malformations (grossesses exposées au phénobarbital)
Speidel <i>et al.</i> , 1972	- 5 cas de malformations	- 1 fistule trachéo-oesophagienne - 1 atrésie iléale - 1 hernie diaphragmatique, hypoplasie pulmonaire, absence radius et pouce - 1 meningomyélocèle et hydrocéphalie - 1 hypospadias, microcéphalie et retard mental
Shapiro <i>et al.</i> , 1976	- 2 cas de malformations	- 1 polydactylie - 1 chondrodystrophie
Rating <i>et al.</i> , 1982 (Primidone)	- 1 malformation (soit 12,5 %)	- 1 anomalie cutanée (1 communication interventriculaire non retenue car exposition en fin de grossesse)
Bertolini <i>et al.</i> , 1987	- 7 cas de malformations (soit 2,8 %) dont 3 non précisées	- 1 micropénis, visage anormal, hernie inguinale, anomalie du pied (pes valgus) - 1 hypoplasie de la hanche et fossette sacrée (sacral dimple) - 1 hypospadias et anomalie de la main (simian creases) - 1 cas avec pénis court et anomalie du thorax (pectus excavatus)
Wladimiroff <i>et al.</i> , 1988	- 1 cas de malformations (soit 5,9%)	- 1 aplasie du radius, blepharophimosis, asymétrie du visage
Battino <i>et al.</i> , 1992 Et Canger <i>et al.</i> , 1999	- 3 cas de malformations (soit 3,6%)	- 1 tétralogie de Fallot - 1 dislocation de la hanche - 1 hernie inguinale et ombilicalehydronéphrose
Samren <i>et al.</i> , 1997	- 5 cas de malformations (soit 10,4%)	- 3 malformations cardiaques - 2 cas de fentes labiales et/ou palatines
Samren <i>et al.</i> , 1999	- 5 malformations (3 %)	- 2 malformations cardiaques - 1 fente labiale - 2 ?
Holmes <i>et al.</i> , 2001	- 3 malformations majeures (4,7 %) + microcéphalie, retard de croissance et hypoplasie de la partie moyenne du visage.	- 1 tétralogie de Fallot - 1 fente labiale unilatérale - 1 hypoplasie de la valve mitrale
Dean <i>et al.</i> , 2002	- 6 malformations majeures, soit 9,8 % (dont 2 non précisées)	- 1 anomalie de fermeture du tube neural - 1 hernie inguinale - 1 cas de testicules non descendues - 1 fente labiale
Eroglu <i>et al.</i> , 2008	- 1 malformation majeure (20 %)	- 1 fente labiopalatine
Tomson <i>et al.</i> , 2018	- 19 malformations majeures, soit 6,5 % (4,2 - 9,9)	- 8 malformations cardiaques (2,7 %), - 2 polydactylies (0,68 %), - 2 anomalies de fermeture de tube neural (0,68 %), - 1 fente orofaciale (0,34 %), - 1 hypospadias (0,34 %), - 1 malformation rénale (0,34 %), - 4 autres malformations.
ANSM/CNAM (2017)	- 2 malformations majeures, soit 2,5 %	- 2 communications inter-ventriculaires
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012	11 malformations (5,5 % (2,8 – 9,7))	- 1 hypospadias (1 % (restriction sur les mâles) vs 0,04 % dans la référence externe contrôle) ; - 4 fentes orales (2 % vers 0,11 % dans la référence externe contrôle) (dont 1 purement prospective) ; - 5 anomalies cardiovasculaires (5 % vs 0,33 % dans la référence externe contrôle) (dont 4 purement prospectives et une non connue) ; - 1 absence du 3 ^{ème} orteil, pied droit

Tomson et Battino, 2012 ont compilé les résultats de 21 études prospectives incluant des informations sur le risque spécifique de malformations cardiaques, d'anomalies de fermeture du tube neural, d'hypospadias et de fentes orales après exposition en monothérapie à la carbamazépine, au valproate,

à la lamotriginine, à la phénytoïne et aux barbituriques (incluant le phénobarbital, le méthyl-phénobarbital, et la primidone). Concernant l'exposition aux barbituriques, les données présentées semblent montrer une sur-représentation de malformations cardiaques par comparaison à chaque antiépileptique étudié et de fentes orales par rapport à chaque antiépileptique étudié, à l'exception du valproate. Dans la mise à jour, [Tomson et al., 2016](#) compile les données de 32 études prospectives ou registres nationaux. Les données vont dans le même sens, à savoir que l'exposition aux barbituriques semblent entraîner une sur-représentation de malformations cardiaques par comparaison à chaque antiépileptique étudié et de fentes orales par rapport à chaque antiépileptique étudié, à l'exception du topiramate et du valproate.

11.3.3 Relation dose-effet

La recommandation posologique quotidienne de phénobarbital chez l'adulte est de 200 à 400 mg/jour, voire 600 mg dans les états de mal épileptiques.

Les données issues du registre international EURAP mettent en évidence une relation dose-effet pour le phénobarbital. En effet, dans les données publiées en 2011 ([Tomson et al., 2011](#)) il est rapporté un taux de malformations de 5,4 % (2,51 – 10,04) pour des doses inférieures à 150 mg/j (9/166) *versus* 13,7 % (5,70 – 26,26) pour des doses supérieures ou égales à 150 mg/j (1/51), soit une augmentation statistiquement significative du risque de malformations avec des fortes doses de phénobarbital par rapport à des doses inférieures à 150 mg/j, avec un OR = 3,2 (1,11 – 9,45). En considérant des groupes de doses différents, [Tomson et al., 2018](#) observent environ le double de malformation entre chaque groupe de doses (différence non statistiquement significative), avec des taux de malformations de :

- 2,7 % (0,3 – 9,5) pour des doses inférieures ou égales à 80 mg/j (2/73) ;
- 6,2 % (3,0 – 11,1) pour des doses comprises entre 80 à 130 mg/j (10/161) ;
- 11,7 % (4,8 – 22,6) pour des doses supérieures à 130 mg/j (7/60) ;

A contrario, les données du Registre Nord-américain antiépileptique et grossesse, incluant 199 femmes exposées au phénobarbital en monothérapie au 1^{er} trimestre ([Hernandez-Diaz et al., 2012](#)) ne retrouve pas de dose dépendance, la médiane des doses étant la même (120mg/j) entre les 2 groupes (malformés et non malformés).

11.4 Risque neuro-développemental

11.4.1 QD/QI

En premier lieu, sont rapportés les résultats des études ayant évalué les Quotients de développement (QD) des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au phénobarbital ou à la primidone ([Shapiro et al., 1976](#) ; [Shankaran et al., 1996](#) ; [Thorp 1999](#) ; [Shankaran et al., 2002](#) et [Thomas et al., 2008](#)) et des QI d'enfants d'âge scolaire exposés *in utero* au phénobarbital ou à la primidone ([Reinisch et al., 1995](#) ; [Koch et al., 1999](#) ; [Holmes et al., 2005](#) ; [Thomas et al., 2007](#) et [Titze et al., 2008](#) ; [Gopinath et al., 2015](#)) ainsi que les données issues de la méta-analyse disponible ([Bromley et al., 2014](#)). Les données disponibles sont résumées dans le Tableau 34.

Dans l'étude de cohorte prospective basée sur les données du projet coopératif périnatal « *Collaborative perinatal project* » conduit aux États-Unis et portant sur 50 282 couples mères/enfants, [Shapiro et al., 1976](#) ont évalué le développement moteur et mental d'enfants âgés de 8 mois et le QI d'enfants âgés de 4 ans. Après ajustement sur l'ethnicité, le statut socio-économique et l'hôpital de naissance, les auteurs ne mettent pas évidence de différence de QD ni de QI chez les enfants exposés au phénobarbital (n = 35 à 8 mois ; n = 27 à 4 ans) et ceux exposés aux autres traitements (phénytoïne ou phénytoïne + phénobarbital) ou sans traitement. De la même manière, les auteurs ne rapportent pas d'impact d'une exposition prénatale au phénobarbital en comparant les enfants nés de mères non épileptiques traitées par phénobarbital (n = 5525 à 8 mois ; n = 4705 à 4 ans) et ceux nés de mères non épileptiques non traitées par phénobarbital.

Dans l'étude conduite à partir du Registre Epilepsie et Grossesse Kerala (Inde), le développement des enfants nés de mères épileptiques sur la période 1988 – 2004 a été évalué par un spécialiste, en aveugle grâce à des tests adaptés mais non standardisés au-delà de l'étude (*Developmental Assessment Scale for Indian Infants* ou *Malin's Intelligence Scale for Indian Children* (adaptation indienne du Wechsler Intelligence Scale for Children) ou *Wechsler Intelligence Scale for Children* (traduit de l'anglais) suivant l'âge des enfants) ([Thomas et al., 2007](#) ; [Thomas et al., 2008](#) ; [Gopinath et al., 2015](#)). L'étude inclut des enfants nés de mères épileptiques non traitées, traitées par phénobarbital,

phénytoïne, carbamazépine, valproate ou d'autres monothérapies antiépileptiques. Vers l'âge d'un an (âge moyen de 15,3 mois $\pm$ 4,4 mois), les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative de QDmental (90,3 (21,2)) et QDmoteur (94,6 (87,0 – 102,2)) chez les 41 enfants exposés *in utero* au phénobarbital par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées ou traitées par carbamazépine. De surcroît, la méta-analyse publiée par [Bromley et al., 2014](#) basée sur cette seule publication ([Thomas et al., 2008](#)) ne met pas en évidence de différence statistiquement significative de QDmental entre les enfants exposés *in utero* au phénobarbital et ceux exposés à la carbamazépine (différence CBZ *versus* PB : 2,80 [-5,61 ; - 11,21]) ; à la phénytoïne (différence PHE *versus* PB : 0,0 [-14,03 ; 14,03]) ou au valproate (différence VPA *versus* PB -3,40 [-13,45 ; 6,65]). Les posologies moyenne et médiane des femmes traitées par phénobarbital seul (n = 41) sont respectivement de 90 $\pm$ 64 mg/j et 60 mg/j. Lors de l'examen à l'âge de 6 ans (moyenne 6,4 $\pm$ 0,47 ans), les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative (p = 0,07) entre les scores de QI global des enfants exposés au phénobarbital (n = 14) et ceux du groupe exposé aux autres monothérapies (carbamazépine, phénytoïne, valproate ou autres monothérapies antiépileptiques). Néanmoins, la méta-analyse publiée par [Bromley et al., 2014](#) basée sur cette seule publication ([Thomas et al., 2007](#)) met en évidence une différence statistiquement significative de QI chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (n = 201) (différence : -6,80 [-12,90 ; -0,70]), ou traitées par valproate (différence VPA *versus* PB : 12,30 [2,73 ; 21,87]) ou traitées par phénytoïne (différence PHE *versus* PB : 11,60 [1,18 ; 22,02]), mais pas par rapport aux enfants nés de mères traitées par carbamazépine. Lors du suivi longitudinal effectué chez des enfants âgés de 10-12 ans (âge moyen 11,4 $\pm$ 0,6 ans), les auteurs rapportent une différence statistiquement significative de QI global chez les enfants exposés prénatalement au phénobarbital (n = 22) par rapport au groupe contrôle composé d'enfants exposés aux antiépileptiques autres que celui considéré (74,5 (14) *versus* 82,5 (13)).

L'étude rétrospective conduite par [Holmes et al., 2005](#) ayant évalué le QIglobal, le QIv et le QInv chez 17 enfants de plus de 9 ans, exposés *in utero* au phénobarbital, *via* le test de Wechsler ne met pas en évidence de différence statistiquement significative par rapport aux enfants exposés aux autres traitements. Néanmoins, il convient de noter que le groupe contrôle inclut l'ensemble des enfants exposés *in utero* aux autres traitements, dont du phénobarbital en polythérapie avec de la phénytoïne (n = 32).

L'étude prospective allemande, ayant recruté des femmes ayant accouché entre 1976 et 1984 dans 5 cliniques de Berlin, compare les QI global, verbal et non verbal de i) 14 enfants exposés *in utero* au phénobarbital (en mono- et polythérapie), de ii) 15 enfants exposés *in utero* à la primidone (en mono- et polythérapie) à ceux de 49 enfants nés de mères non épileptiques (groupe contrôle) ([Titze et al., 2008](#)). Les enfants du groupe contrôle ont été appariés sur le statut socio-économique, le tabagisme au cours du 3^{ème} trimestre, l'âge maternel, la parité et le nombre d'antécédents d'avortements. L'âge moyen des enfants inclus à l'étude est de 14 ans et 2 mois (âge compris entre 10 et 20 ans). Après ajustement sur le statut socio-économique, les auteurs rapportent une diminution du QIglobal chez les enfants exposés au phénobarbital ou à la primidone par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques. Le QIverbal et le QInon verbal sont également statistiquement inférieurs chez les enfants exposés *in utero* à la primidone par comparaison aux enfants nés de mères non épileptiques, ce qui n'est pas retrouvé pour le phénobarbital. Néanmoins, cette étude ne faisant pas d'analyse spécifique pour les monoexpositions (3 expositions au phénobarbital seul et 9 expositions à la primidone seule), le rôle de l'antiépileptique considéré ne peut être déterminé. A noter que l'étude prospective publiée précédemment par la même équipe ([Koch et al., 1999](#)) chez des enfants de 5-6 ans n'avait pas mis en évidence de différence significative de QI (test d'Hamburg-Wechsler) entre les enfants exposés *in utero* à une monothérapie de primidone (n = 9) et le groupe contrôle (enfants nés dans le même service obstétrical, de mères non épileptiques).

L'étude rétrospective de [Reinisch et al., 1995](#) a cherché à évaluer l'impact de l'exposition *in utero* au phénobarbital à l'âge adulte, a recruté dans la cohorte périnatale Danoise des hommes adultes, nés à Copenhague entre 1959 et 1961, exposés *in utero* au phénobarbital. Ces hommes ont été comparés à des contrôles recrutés dans la même cohorte et appariés 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. La 1^{ère} analyse a été conduite en administrant le test de Wechsler à 33 hommes (âge moyen 22,8 ans) exposés au phénobarbital au cours d'au moins 2 périodes de la grossesse (1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} mois de grossesse, 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse ou dernier mois de grossesse) et 52 hommes non exposés (âge

moyen 24,1 ans). Les résultats montrent une diminution statistiquement significative de Qlv chez les hommes exposés *in utero* au phénobarbital *versus* les contrôles (100,69 *versus* 107,86 ; $p < 0,04$), la différence de QI de performance ($p = 0,13$) et de QI global ($p = 0,06$) n'atteignant pas la significativité statistique. De la même manière, dans la seconde étude, les scores au Danish military draft board intelligence test, des 81 hommes ayant été exposés *in utero* au phénobarbital lors d'au moins 1 période de la grossesse (âge moyen : 19,4 ans) sont statistiquement inférieurs chez par comparaison au groupe contrôle.

L'impact de l'exposition *in utero* au phénobarbital a été évalué au sein de 3 essais cliniques monocentriques avec administration de phénobarbital en dose unique ([Shankaran et al., 1996](#)) ou répétées ([Thorp et al., 1999](#) et [Shankaran et al., 2002](#)) en fin de grossesse afin d'évaluer si l'administration de phénobarbital avant l'accouchement, en cas de menace d'accouchement prématuré, prévient l'apparition d'hémorragie intracrânienne chez le nouveau-né prématuré. Après administration de par 10 mg/kg de phénobarbital chez des femmes enceintes entre 24 et 32 semaines de grossesse, en menace d'accouchement prématuré, [Shankaran et al., 1996](#) ne rapportent pas différence de QI, mesuré à l'âge de 36 mois, entre les enfants exposés *in utero* au phénobarbital par rapport au groupe placebo. Néanmoins, les auteurs précisent que l'analyse multivariée conduite sur 36 covariables (dont l'âge gestationnel, le niveau d'éducation maternel et le poids de naissance) montre que le groupe de traitement influe sur le score du « mental developmental index ». De la même manière, [Thorp et al., 1999](#) rapportent que l'administration répétée en fin de grossesse est associée à une diminution statistiquement significative de « mental developmental index » chez les 59 enfants exposés *in utero* au phénobarbital *versus* les 62 enfants du groupe placebo (104 ± 21 *versus* 113 ± 22 ; $p = 0,023$). Le score du « psychomotor developmental index » n'étant pas statistiquement différent entre les 2 groupes en termes de (99 ± 18 *versus* 108 ± 17 ; $0,113$). L'évaluation des enfants a été réalisée en aveugle, à l'âge de 2 ans, grâce au test de Bayley scale of infant development. Il convient de noter que les femmes du groupe traité ont un niveau d'éducation statistiquement inférieur à celui des femmes du groupe contrôle (14,6 ans *versus* 15,4 ; $p = 0,027$). *A contrario*, dans l'essai clinique publié par [Shankaran et al., 2002](#), les enfants examinés à l'âge de 18-22 mois *via* l'échelle de Bayley ne diffèrent pas statistiquement significative selon le groupe d'exposition ($n = 226$ exposés *in utero* au phénobarbital et 210 dans le groupe placebo) en termes de « mental developmental index » ((85 (49-124) *versus* (86 (49 – 129))), « psychomotor developmental index » ((91 (49-121) *versus* (91 (49 – 134))) ou d'évaluation neurologique (examen ophtalmique, auditif et motricité cérébrale). A noter que les groupes sont comparables en termes de poids à la naissance, d'âge gestationnel, de sexe et de niveau d'éducation maternel.

Tableau 34 : Résumé des études portant sur les quotients de développement et intellectuels des enfants exposés *in utero* au phénobarbital ou à la primidone

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôlée			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
ETUDES PROSPECTIVES												
Thomas <i>et al.</i> , 2008	Inde (1988 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD (cognitif , moteur)	1 an (moy : 15,3 ± 4,4 mois)	Developmental Assessment Scale for Indian Infants (adaptation indienne du test Bayley Scale of Infant Development)	41	QDmental = 90,3 (83,6 –97,0)	Epileptique non traitée	32	QDmental = 92,3 (81,4 – 103,2) QDmotor = 94,7 (84,9 – 104,5)	Pas de différence SS		Pas de prise en compte des paramètres maternels. Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ? Dose moyenne : 90 ± 64 mg/j (entre 30 et 300 mg/j)
						QDmotor = 94,6 (87,0–102,2)	Carbamazépine	101	QDmental = 93,1 (87,7 – 98,5) QDmotor = 95 (89,7 – 100,3)	Pas de différence SS (QDmental et QDmoteur)		
							Valproate	71	QDmental = 86,9 (79,1 – 94,7) QDmotor = 86,1 (79,3 – 92,9)	Pas de différence SS (d'après Bromley <i>et al.</i> , 2014)		
Shapiro <i>et al.</i> , 1976 Collaborative perinatal project	USA (Prospectif) Cohorte	QD	8 mois		35	QDmoteur = 32,3 ± 0,9 QDcognitif = 78,6 ± 1,2	Phénytoïne	40	- QDmoteur = 32,9 ± 0,8 - QDcognitif = 78,7 ± 1,1	Pas de différence SS	Ethnicité, statut socio-économique et hôpital de naissance	
							Phénytoïne + phénobarbital	107	- QDmoteur = 32,2 ± 0,5 - QDcognitif = 78,1 ± 0,7	Pas de différence SS		
							Epileptique non traitée	35	- QDmoteur = 33,7 ± 0,9 - QDcognitif = 78,5 ± 1,2	Pas de différence SS		
		QD	8 mois		5525 non épileptiques	QDmoteur = 33,4 ± 0,06 QDcognitif = 79,7 ± 0,08	Non épileptique non traitée	27832	QDmoteur = 33,6 ± 0,03 QDcognitif = 79,5 ± 0,03	Pas de différence SS		
Phénytoïne + phénobarbital	90	95,9 ± 1,9	Pas de différence SS									

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
							Epileptique non traitée	28	95,2 ± 3,0	Pas de différence SS		
					4705 non épileptiques	96,7 ± 0,20	Non épileptique non traitée	28273	97,0 ± 0,09	Pas de différence SS		
Shankaran <i>et al.</i> , 2002 Essai clinique multicentrique	USA (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD	18-22 mois	Bayley scale of infant development	226	QDmental = 85 (49-124) QDpsychomotor = 91 (49-121)	Placebo	210	QDmental = 86 (49-129) QDpsychomotor = 91 (49-134)	Pas de différence SS pour les 2 domaines	Groupes comparables en termes de poids à la naissance, d'âge gestationnel, de sexe et de niveau d'éducation maternel.	Exposition avant l'accouchement
Thorp <i>et al.</i> , 1999 Essai clinique monocentrique	USA (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD	2 ans	Bayley scale of infant development	59	QDmental = 104 ± 21 QDpsychomotor = 99 ± 18	Placebo		QDmental = 113 ± 22 QDpsychomotor = 108 ± 17	QDmental : différence SS (p = 0,023) QDpsychomotor : pas de différence SS	A noter que les femmes du groupe traité ont un niveau d'éducation statistiquement inférieur à celui des femmes du groupe contrôle (14,6 ans <i>versus</i> 15,4 ; p = 0,027).	Exposition avant l'accouchement
Shankaran <i>et al.</i> , 1996 Essai clinique monocentrique	USA (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD/QI	3 ans	- Bayley scale of infant development - McCarthy scales of children abilities	41	QDglobal = 93 ± 20	Placebo	55	QDglobal = 85 ± 18	p = 0,05 Différence SS pour QDmental	L'analyse multivariée conduite sur 36 covariables (dont l'âge gestationnel, le niveau d'éducation maternel et le poids de naissance) montre que le groupe de traitement influe sur le score du « mental developmental index ».	Exposition unique avant l'accouchement
Koch <i>et al.</i> , 1999	Allemagne (Prospectif)	QI	5-6 ans	Test de Hamburg-Wechsler	9 (Primidone)		Non épileptique non traitée			Pas de différence SS		Primidone. Des doses élevées de primidone pendant la grossesse sont associées à des

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle				Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD	Estimation de risque		
												QI inférieurs chez les enfants
Thomas <i>et al.</i> , 2007	Inde (1988 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI verbal, QI performance, QI global	6 ans (moy : 6,4 ± 0,47 ans)	- Malin's Intelligence Scale for Indian Children (adaptation indienne du Wechsler Intelligence Scale for Children)	14	QI = 86,2 (11,0)	Non épileptique non traitée	201	QI = 93,0 (14,4)	Pas d'analyse statistique (mais différence SS d'après Bromley <i>et al.</i> , 2014)	Appariés sur l'âge et niveau d'études maternels comparable	Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ?
							Epileptique non traitée	4	QI = 86,8 (22,4)	Pas d'analyse statistique (mais pas de différence SS d'après Bromley <i>et al.</i> , 2014)		Pas de prise en compte des paramètres maternels. Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ? (- Test du langage (Malayalam test développé par les auteurs))
							Exposé e aux autres monothérapies	38	/	Différence NS (p = 0,07)		
Gopinath <i>et al.</i> , 2015	Inde (1998 - 2001) (Prospectif)	QIglobal	10-12 ans (moy : 11,4 ± 0,6 ans)	Traduction du Wechsler Intelligence Scale for Children	22	QI = 74,5 (14)	Exposé e aux autres monothérapies	89	QI = 82,5 (13)	Différence SS		Pas de prise en compte des paramètres maternels. Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ? Dose moyenne : 113 ± 82 mg/j
Titze <i>et al.</i> , 2008 (Suivi étude de Koch)	Allemagne (Prospectif)	QI verbal, QI performance, QI global	Age moyen : 14 ans (entre 10 et		14**	QI = 98,0 (11,9) QIv = 96,6 (9,6) QInv = 99,4 (15,2)	Non épileptique non traitée	49	QI = 105,4 (11) QIv = 103,1 (12,1) QInv = 106,7 (1,7)	Diminution SS du QIglobal (p = 0,037) (mais pas du QIverbal (p = 0,078) et non verbal (0,051)	Groupe contrôle apparié sur le statut socio-économique, le tabagisme au cours du 3ième trimestre, l'âge maternel, la parité et le	Mono- et polythérapie (dont 3/11 en monothérapie)

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Facteurs d'ajustement	Commentaire	
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			Estimation de risque
<i>et al.</i> , 1999)			20 ans)		15** (Primidone)	QI = 92,6 (2,4) QIv = 93,8 (16,7) QInv = 93,3 (21,2)				Diminution SS du QIglobal (p = 0,033), QIverbal (p = 0,02) et non verbal (0,032)	nombre d'antécédents d'avortements.	Primidone. Mono- et polythérapie (dont 9/15 en monothérapie)
ETUDE RETROSPECTIVE												
Holmes <i>et al.</i> , 2005	USA (Rétrospectif) Evaluation en aveugle	QI, QIverbal, QInon verbal	≥ 9 ans	Wechsler intelligence scale for children	17	Différences : QIglobal : +1,62 QIverbal : +3,75 QInonverbal : -1,29	Autres traitements (PHE, CBZ, polythérapie)	59		Pas de différence SS de QI, QIverbal, QInon verbal		Le groupe contrôle traité inclut l'ensemble des enfants exposé <i>in utero</i> aux autres traitements, dont du PB en polythérapie avec PHE (n = 32).
Reinisch <i>et al.</i> , 1995	Danemark (1959 - 1961) (Rétrospectif)	QI verbal, QI performance, QI global	Moy : 22,8 ans	Wechsler adult intelligence scale	33	QI = 100,36 QI verbal = 100,69 QI performance = 99,85	Non traitée	52	QI = 106,97 QI verbal = 107,86 QI performance = 104,77	Diminution SS du QIglobal (p < 0,04). Pas de différence SS : QI de performance (p = 0,13) et de QI global (p = 0,06)	Appariement sur le statut socioéconomique, les âges maternel et paternel, famille monoparentale, grossesse non planifiée, 1ier 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	Exposition <i>in utero</i> lors d'au moins 2 périodes (1ier, 2ième ou 3ième mois de grossesse, 2ième ou 3ième trimestre de grossesse ou dernier mois de grossesse)
		Score d'intelligence	Moy : 19,4 ans	Danish military draft board intelligence test	81	39,58	Non traitée	101	44,35			Exposition <i>in utero</i> lors d'au moins 1 période (1ier, 2ième ou 3ième mois de grossesse, 2ième ou 3ième trimestre de grossesse ou dernier mois de grossesse)
META-ANALYSE												
	Méta-analyse (jusqu'à mai 2014)	QD		Test de Bayley	41	90,3 (21,2)	Epileptique non traitée	32	92,3 (30,2)	Pas de différence SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2008	Différence : -2,00 [-14,33 ; -10,33]

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD		
Bromley <i>et al.</i> , 2014	Etudes prospectives	QD		Test de Bayley	41	90,3 (21,2)	Carbamazépine	101	93,1 (27,4)	Pas de différence SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2008 CBZ <i>versus</i> PB : Différence : 2,80 [-5,61 ; -11,21]
		QD		Test de Bayley	41	90,3 (21,2)	Valproate	71	86,9 (33)	Pas de différence SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2008 VPA <i>versus</i> PB : Différence : -3,40 [-13,45 ; 6,65]
		QD		Test de Bayley	41	90,3 (21,2)	PHE	29	90,3 (34,2)	Pas de différence SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2008 PHE <i>versus</i> PB : Différence : 0,0 [-14,03 ; 14,03]
		QI			14	86,2 (11)	Non épileptique non traitée	201	93 (14,4)	Diminution SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2007 Différence : -6,80 [-12,90 ; -0,70]
		QI			14	86,2 (11)	Epileptique non traitée	4	86,8 (22,4)	Aucune différence SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2007 Différence : -0,60 [-23,30 ; 22,10]
		QI			14	86,2 (11)	Carbamazépine	4	91,9 (21,7)	Aucune différence SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2007 CBZ <i>versus</i> PB : Différence : 5,70 [-7,04 ; 18,44]
		QI			14	86,2 (11)	VPA	12	98,5 (13,5)	Diminution SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2007 VPA <i>versus</i> PB : Différence : 12,30 [2,73 ; 21,87]
		QI			14	86,2 (11)	PHE	5	97,8 (9,9)	Diminution SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2007 PHE <i>versus</i> PB : Différence : 11,60 [1,18 ; 22,02]

11.4.2 Retards de développement

Selon les études, les retards de développement ont été étudiés au travers de la catégorisation des scores de QD ou QI (Thomas *et al.*, 2008), au travers des troubles des apprentissages (Van Der Pol *et al.*, 1991), des retards d'acquisition de la motricité et/ou du langage (Dean *et al.*, 2002) ou de troubles neurologiques mineurs (Koch *et al.*, 1996).

- **Catégorisation des scores de QD ou QI**

Dans une étude chez des enfants d'âge pré-scolaire, ne prenant pas en compte les paramètres maternels, il n'est pas retrouvé d'excès de risque d'avoir un QDcognitif < 84 chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital (n = 41) par rapport enfants exposés aux autres antiépileptiques considérés (valproate, carbamazépine et phénytoïne). *A contrario*, une différence de proportion de QDmoteur < 84 a été rapportée entre les enfants exposés *in utero* au phénobarbital (n = 41) et ceux exposés aux autres antiépileptiques considérés (valproate, phénobarbital et phénytoïne) (Thomas *et al.*, 2008).

- **Troubles des apprentissages**

L'étude rétrospective de faible ampleur (n = 7-12) conduite aux Pays-Bas, chez des enfants de 6 à 13 ans, ne rapporte pas d'excès de risque d'avoir de faibles scores en lecture ou un cursus scolaire non optimal chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (Van Der Pol *et al.*, 1991). *A contrario*, les auteurs rapportent un risque accru d'avoir de faibles scores en orthographe ou arithmétique chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques. Néanmoins, il convient de noter que cette étude ne prend pas en compte les paramètres maternels.

- **Retards d'acquisition**

A noter que dans la cohorte rétrospective écossaise d'enfants âgés de 2 jours à 39 ans (moyenne de 9 ans), Dean *et al.*, 2002 n'ont pas identifié de retards d'acquisition (du langage et/ou de la motricité) parmi les 2 enfants exposés *in utero* à la primidone.

- **Troubles neurologiques mineurs**

Dans l'étude prospective allemande publiée par Koch *et al.*, 1996, chez des enfants examinés à l'âge de 6 ans via un test de Touwen, des troubles neurologiques mineurs sont détectés chez : 13 % (2/15) des enfants exposés *in utero* au phénobarbital/primidone, 10 % (1/10) des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne, 50 % (4/8) des enfants exposés *in utero* au valproate et 12 % (4/34) de enfants du groupe contrôle.

Tableau 35 : Résumé des études portant sur les troubles des apprentissages et les retards en termes de quotients de développement et intellectuels des enfants exposés *in utero* au phénobarbital ou à la primidone

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Type	Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée			
ETUDES PROSPECTIVES												
Thomas <i>et al.</i> , 2008	Inde (1988 - 2004) (Prospectif)	QD Cognitif < 84	1 an (moy : 15,3 ± 4,4 mois)	Developmental Assessment Scale for Indian Infants	41	n = 11 (26,8 %)	Valproate	71	n = 29 (40,8 %)	Pas de différence		Pas de prise en compte des paramètres maternels. Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ? Test utilisé : adaptation indienne du test Bayley Scale of Infant Development) Dose moyenne : 90 ± 64 mg/j (entre 30 et 300 mg/j)
		Carbamazépine					101	n = 30 (29,7 %)				
		Phénytoïne					29	n = 11 (37,9 %)				
	Evaluation en aveugle	QDmotor < 84			n = 7 (17,1 %)	Valproate	71	n = 27 (38 %)	Proportions SS différentes (sans précision)			
						Carbamazépine	101	n = 31 (31 %)				
						Phénytoïne	29	n = 5 (17,9 %)				
ETUDES RETROSPECTIVES												
Koch <i>et al.</i> , 1996	Allemagne (Prospectif)	Troubles neurologiques mineurs	6 ans	Test de Touwen	15	n = 2 (13 %)		34	n = 4 (12 %)			Phénobarbital/primidone
Van Der Pol <i>et al.</i> , 1991	Pays-Bas (1973 – 1981) Rétrospectif	Cursus scolaire	6-13 ans	Cursus scolaire non optimal	12	n = 4 (33 %)	Non épileptique non traitée	54	n = 10 (19 %)	Pas de différence SS		
				Score de lecture faible	9	n = 2 (22 %)		43	n = 4 (9 %)	Pas de différence SS		
				Score Arithmétique faible	7	n = 3 (43 %)		37	n = 2 (5 %)	Différence SS (p = 0,02)		
				Score Orthographe faible	7	n = 5 (71 %)		37	n = 7 (19 %)	Différence SS (p = 0,01)		
Dean <i>et al.</i> , 2002	Ecosse (1976 - 2000) (Rétrospectif)	Retard (langage et/ou moteur)	2 jours – 39 ans (moy : 9 ans)		61	n = 6 (10 %)	Epileptique non traitée	38	n = 4 (10,5 %)	Pas de différence SS		Retards de développement : - du langage, défini comme un besoin de thérapie ; - moteur, défini comme une position assise tenue après 10 mois ou une marche après 18 mois :
					2 (Primidone)	n = 0 (0 %)						

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Facteurs d'ajustement	Commentaire	
					Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée	Type	Nb de grossesses	Scores QD/QI ≤ valeur considérée			Estimation de risque
											- global, dans le cas où un retard du langage et un retard moteur sont observés	
META-ANALYSE												
Bromley et al., 2014	Méta-analyse (jusqu'à mai 2014) Etudes prospectives	QD < 1 SD		Test de Bayley	41	11/41	Carbamazépine	101	30/101	Pas de différence SS	Etude incluse : Thomas et al., 2008	RR (CBZ versus PB) : 1,11 (0,62 – 1,99)
		QD < 1 SD		Test de Bayley	41	11/41	PHE	29	11/29	Pas de différence SS	Etude incluse : Thomas et al., 2008	RR (PHE versus PB) : 1,41 (0,71 – 2,81)

11.4.3 Troubles du comportement

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 (ANSM/CNAM 2018).

Le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital a été investigué par Van Der Pol *et al.*, 1991. Cette étude rétrospective de faible ampleur (n = 12) conduite aux Pays-Bas, chez des enfants de 6 à 13 ans, ne révèle pas de différence pour les de distractibilité entre les enfants exposés *in utero* au phénobarbital et les enfants nés de mères non épileptiques, que ce soit par le biais de l'évaluation des enseignants ou des parents. Pour les deux autres domaines (concentration et durée d'attention courte) un risque accru est identifié via le questionnaire complété par les enseignants, mais celui-ci n'est pas retrouvé au travers du questionnaire complété par les parents.

L'étude rétrospective écossaise publiée par Dean *et al.*, 2002 a investigué un ensemble de troubles du développement (autisme, TED, Asperger ou TDAH) établis sur la base des dossiers médicaux (Dean *et al.*, 2002). Les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative de risque chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital (4/31 ; 6,6 %) par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées (2/38 ; 5,2 %). A noter qu'aucun cas de troubles n'a été identifié chez les 2 enfants exposés *in utero* à la primidone.

Tableau 36 : Résumé des études portant sur les troubles du comportement chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital ou à la primidone

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	Nombre de troubles (%)	Type	Nb de grossesses	Nombre de troubles (%)			
ETUDES RETROSPECTIVES												
Dean <i>et al.</i> , 2002	Ecosse (1976 - 2000) (Rétrospectif)	Autisme, TSA, Asperger ou TDAH	2 jours – 39 ans (moy : 9 ans)	Dossiers médicaux	61	n = 4 (6,6 %)	Epileptique non traitée	38	n = 2 (5,2 %)	Pas de différence SS		Troubles établis sur la base des dossiers médicaux pour lesquels un diagnostic d'autisme, de trouble du spectre autistique de syndrome d'Asperger ou de déficit d'attention / hyperactivité a été réalisé par un spécialiste.
					2 (primidone)	n = 0 (0 %)						
Van Der Pol <i>et al.</i> , 1991	Pays-Bas (1973 – 1981) (Rétrospectif)	Concentration faible	6-13 ans	Questionnaire enseignants	12	3 (25 %)	Non épileptique non traitée	54	n = 3 (5,6 %)	Augmentation SS		
				Questionnaire parents		1 (8 %)			n = 1 (1,9 %)	Pas de différence SS		
	Durée d'attention courte	Questionnaire enseignants		7 (58 %)		n = 14 (26 %)			Augmentation SS			
		Questionnaire parents		1 (8 %)		n = 5 (9,3 %)			Pas de différence SS			
		Distraction		Questionnaire		7 (58 %)			n = 22 (41 %)	Pas de différence SS		

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Âge des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	Nombre de troubles (%)	Type	Nb de grossesses	Nombre de troubles (%)			
				enseignants								
				Questionnaire parents		6 (50 %)			n = 15 (28 %)	Pas de différence SS		

SS : statistiquement significatif.

11.5 Données de pharmacovigilance

▪ **Données de pharmacovigilance fournies par le laboratoire SERB (KANEURON)**

Le laboratoire a effectué une recherche dans sa base de pharmacovigilance de cas d'exposition *in utero* (rétrospectif ou prospectif) au phénobarbital colligés jusqu'au 30 septembre 2015 : aucun dossier d'exposition maternelle n'a été reçu.

▪ **Données de pharmacovigilance fournies par le laboratoire SANOFI**

Le laboratoire a effectué une recherche dans sa base globale de pharmacovigilance des cas d'exposition *in utero* au phénobarbital colligés jusqu'au 15 juillet 2014. Les cas ont été identifiés s'ils incluaient un effet adverse et/ou avec les « preferred term » MedDRA suivants : "Foetal exposure during pregnancy", "exposure during pregnancy", "maternal exposure timing unspecified", "pregnancy", "pregnancy on contraceptive", "pregnancy with contraceptive device", "unintended pregnancy", "multiple pregnancy" ou le champ « pregnancy exposure » coché ou le champ « pregnancy = YES » ou "route of administration = transplacental". Puis parmi ces cas, ont été retenus tous les cas correspondant à la subSMQ "Congenital familial and genetic disorders" de la SMQ "Pregnancy and neonatal topics_Broad+Narrow".

Celle-ci avait été effectuée lors de la réévaluation du Gardenal® (mai 2015), une demande de l'ANSM avait été faite pour avoir une analyse plus spécifique des cas en monothérapie. La recherche a permis d'identifier 163 cas (cas « mères » et/ou « enfants ») correspondant à une exposition pendant la grossesse. Parmi ces cas, 68 cas de malformations congénitales ont été identifiés, 26 en monothérapie et 42 en polythérapie. Les caractéristiques de ces 163 cas sont les suivantes :

- Recueil d'information : 13 cas sont prospectifs et 150 cas sont rétrospectifs.
- Provenance des 68 cas de malformations : 57 cas sont non sollicités (53 déclarés par des professionnels de santé et 4 par des patients) et 11 cas sont sollicités.
- Mono *versus* polythérapie : 98 cas en monothérapie et 65 cas en polythérapie

Sur les 98 grossesses en monothérapie :

53 enfants sans problème, 24, enfants ayant une malformation, 2 cas de fausse couche spontanée, 3 interruptions médicales de grossesse (dont 2 pour malformations), 2 morts fœtales *in utero* (pas de malformations) et 14 issues inconnues. Parmi les 26 cas de malformations : 5 grossesse prospectives, 21 rétrospectives.

	Prospective cases (n = 6)					Retrospective cases (n = 92)				
	Timing of exposure					Before Conce ption	1st trimest er	After 1st trimest er	During all pregna ncy	Unkno wn
	Total	Before Conce ption	1st trimest er	After 1st trimest er	During all pregna ncy					
Ectopic pregnancy										
Spontaneous abortion							2			
Elective termination (fetal defects)		1					1			
Elective termination (no fetal defects or unknown)							1			
Stillbirth with fetal defects										
Stillbirth without fetal defects							1			1
Live birth with congenital anomaly		1		3			9		5	6
Live birth without congenital anomaly		1					3	1	13	35
Outcome unknown							4		10	
Total										

5 grossesses prospectives : exposition au 1^{er} trimestre

- 1 interruption pour malformation (trisomie 21)
- 4 malformations

21 grossesses rétrospectives : exposition au 1^{er} trimestre

- 1 interruption de grossesse pour malformation
- 14 naissances avec malformations
- 6 naissances avec malformations : exposition inconnue

Malheureusement le laboratoire décrit 68 cas de malformations en monothérapie en mélangeant celles de la littérature et les leurs (26 cas). La grande majorité des malformations décrites correspondent aux données de la littérature (Arpino *et al.*, 2000 et Hernandez Diaz *et al.*, 2012). Les anomalies congénitales sont classées par type d'anomalie : 20 malformations cardiaques, 4 malformations vasculaires, 24 fentes labiopalatines, 6 hypospadias, 2 dysmorphies faciales, 1 anomalie réductionnelle des membres, 1 polydactylie, 1 kyste du plexus choroïde, 1 malformation du larynx, un spina bifida. Ces données ont été analysées dans le rapport phénobarbital. Le détail concernant les 5 malformations prospectives du laboratoire n'a pu être trouvé (à part la trisomie 21 pour l'interruption médicale de grossesse).

Aucune conclusion ne peut être émise en ce qui concerne le taux de malformations, puisque les cas prospectifs et rétrospectifs n'ont pas été distingués dans les analyses des malformations.

Concernant les données sur l'aspect neuro-développemental

Le laboratoire a effectué une recherche dans sa base globale de pharmacovigilance des cas de troubles du neuro développement rapportés pour le phénobarbital colligés jusqu'au 15 août 2015. En utilisant les termes MedDRA : « Fœtal exposure during pregnancy, exposure during pregnancy, maternal exposure timing unspecified, foetal exposure timing unspecified, maternal exposure during pregnancy, pregnancy, pregnancy on contraceptive, pregnancy with contraceptive device, unintended pregnancy, multiple pregnancy » et « amnesia, amnesic disorder, cognitive disorder, dyslexia, memory impairment, mental impairment, mental disorder, intelligence test abnormal, developmental delay, developmental coordination disorder, fine motor delay, mental retardation, mild mental retardation, motor developmental delay, psychomotor skills impairment, severe mental retardation, speech disorder, speech disorder developmental, communication disorder, expressive language disorder, mixed receptive-expressive language disorder, learning disorder, neurodevelopmental disorder, psychomotor retardation, impaired work ability, learning disability, autism, autism spectrum disorder, Asperger's disorder, dyspraxia, psychomotor hyperactivity, attention deficit/hyperactivity disorder, disturbance in attention ».

Aucun dossier n'a été trouvé.

▪ **Données de pharmacovigilance fournies par le laboratoire GENEVRIER (Alepsal®)**

Le laboratoire a fourni un rapport de synthèse, sans les données brutes.

Neuf cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur une période de neuf ans, entre 2006 et 2015 :

Deux cas en monothérapie :

- un fœtus polymalformé (fente palatine, exencéphalie, non fermeture de paroi abdominale, bride amniotique, pied bot) de mère épileptique sous ALEPSAL® 150 mg/jour mais dont on ignore si ce traitement a effectivement été poursuivi durant la grossesse (données d'observation médicale incomplètes). Cette dernière a été interrompue à 38 semaines (2006).
=> pas de conclusion possible sans chronologie d'exposition
- un cas de tératome sacrococcygien congénital a été observé en 1999 (mais déclaré en 2015) chez un nouveau-né de mère épileptique traitée par ALEPSAL® depuis 1975.

Huit cas en polythérapie :

- un enfant de 4 ans né de mère épileptique traitée par ALEPSAL® et acide valproïque et présentant un important retard psychomoteur associé à une malformation des mains avec digitalisation des pouces et hyperlaxité ligamentaire (2006).
- des jumeaux : l'un des jumeaux avec anomalie cérébrale (ventriculomégalie congénitale) né de mère épileptique ayant reçu de nombreux antiépileptiques dont ALEPSAL®; et l'autre chez cette même mère épileptique rapportant, à l'accouchement, une bradycardie fœtale, une prématurité et un retard de croissance intra-utérin chez l'autre jumeau (2008).
- un cas de ventriculomégalie cérébrale, diagnostiquée à 17 semaines d'aménorrhée chez une mère épileptique traitée par ALEPSAL® 150 mg/jour et carbamazépine LP 400 mg deux fois/jour (2009).

- un retard staturo-pondéral diagnostiqué à l'âge de 7 ans chez un enfant né eutrophique, de mère épileptique traitée pendant sa grossesse par carbamazépine 200 mg x 2/jour et phénobarbital 100 mg x 2/jour (2010).
- une dysplasie rénale gauche atrophique diagnostiquée en anténatal chez un garçon de mère épileptique congénitale âgée de 30 ans au moment de la grossesse et traitée par carbamazépine et phénobarbital (posologie non précisée dans la documentation fournie) (2010).
- un cas d'avortement spontané à 7 semaines d'aménorrhée est survenu chez une femme de 35 ans épileptique sous ALEPSAL® 50 mg/jour, carbamazépine 1g/jour et lacosamide 150 mg x 2/jour (2013).

▪ **Primidone : données de pharmacovigilance fournies par le laboratoire SERB (Mysoline®).**

Le laboratoire a effectué une recherche dans sa base globale (worldwide) de pharmacovigilance de cas d'expositions *in utero* à la primidone. Un seul dossier rétrospectif : signalement par la patiente elle-même au laboratoire. Une mère traitée par primidone pendant ses 2 grossesses :

- 1ère grossesse : enfant normale (épileptique)
- 2^{ème} grossesse : naissance d'un enfant de 2,49kg, avec troubles génétiques non spécifiés et paralysie faciale, sans plus de détails.

11.6 Contraception (RCP princeps)

Concernant l'effet du phénobarbital sur la pharmacocinétique des contraceptifs hormonaux, la rubrique 4.5 « Interactions » de la spécialité princeps mentionne que l'association avec les estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs) est déconseillée en raison de la diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique et recommande d'utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

12 Phénytoïne / fosphénytoïne

La phénytoïne est utilisée par voie orale et injectable, essentiellement dans le traitement de l'épilepsie. La phénytoïne a un effet inducteur enzymatique puissant et peut rendre inefficace la contraception oestro-progestative ou progestative. La fosphénytoïne est la prodrogue de la phénytoïne.

12.1 Données animales (RCP du princeps)

▪ Données du RCP du princeps

Les données de sécurité pré-clinique, mis à part la Dose létale 50 (DL50) pour la fosphénytoïne, ne sont pas précisées dans le RCP.

▪ Données pré-cliniques (autres)

Le laboratoire a fourni une revue des principales données à ce sujet, qui valent pour les deux molécules, le profil toxicologique de la fosphénytoïne ayant été montré équivalent à celui de la phénytoïne en 2015. La phénytoïne est tératogène chez le rat et la souris ([Massey 1966](#), [Finnel 1991](#)) : les malformations les plus fréquentes sont cranio-faciales, avec en particulier fente palatine et retard de croissance pré et postnatal.

[Forcelli et al., 2012](#) : Etude expérimentale chez le rat, traité en post-natal du jour 7 au jour 13 par phénytoïne. Cette exposition post-natale précoce aboutissait chez le rat adulte à des déficits de mémoire spatiale et une diminution du comportement d'exploration. En plus, la phénytoïne augmentait les troubles moteurs (mais pas les troubles sensitivo-moteurs). La phénytoïne impactait également sur l'anxiété des animaux. Ces données vont donc dans le sens d'une influence sur le développement neurologique en cas d'exposition précoce après la naissance.

[Kaushal et al, 2016](#) : Etude expérimentale sur des rats exposés en post-natal 7j à de la phénytoïne 50mg/kg. L'analyse du tissu cérébral collecté 24h après le traitement montre que la phénytoïne augmente de façon significative l'apoptose au même titre que phénobarbital alors que la carbamazépine, le lévétiracétam et la lamotrigine n'augmentent pas l'apoptose.

12.2 Données pharmacocinétiques

La phénytoïne traverse le placenta de façon significative, les concentrations néonatales étant équivalentes aux concentrations plasmatiques maternelles ([Harden et al., 2009](#)).

12.3 Risque malformatif

12.3.1 Littérature scientifique

▪ Etudes prospectives

[Kelly et al., 1984](#) examinent les radiographies des mains de 57 enfants nés de mères épileptiques dont 47 exposés à la phénylhydantoïne à des doses de 200 à 600 mg/jour soit en monothérapie (19 enfants), soit en polythérapie (28 enfants). 30% des enfants exposés à la phénylhydantoïne présentent une hypoplasie des phalanges distales. Il n'y a pas de différence entre monothérapie et polythérapie. Se basant sur cette étude et sur les résultats d'autres publications, les auteurs concluent que l'hypoplasie des phalanges distales est plus fréquente chez les enfants exposés à la phénylhydantoïne mais que cette anomalie peut également être observée chez des enfants non exposés ou peut passer inaperçue.

[Wladimiroff et al., 1988](#). Etude prospective décrivant les issues de 138 grossesses exposées aux antiépileptiques, survenues entre 1982 et 1987. Les auteurs observent 2 cas de malformations parmi les 27 grossesses exposées à la phénytoïne en monothérapie (7,4 %).

[Gaily 1990](#) réalise une étude anthropométrique de décembre 1975 à décembre 1979 et mesurent la longueur des phalanges et des métacarpes chez 111 enfants nés de mères épileptiques et 96 enfants nés de mères non épileptiques (groupe contrôle). Parmi les 111 enfants étudiés, 76 sont exposés à la phénytoïne au cours des 20 premières semaines de grossesse, 21 à un autre antiépileptique, et 14 n'ont pas été exposés à un antiépileptique. Les phalanges distales sont significativement plus courtes chez les enfants exposés à la phénytoïne (11 %) avec un effet dose.

[D'Souza et al., 1990](#). Il s'agit d'une étude prospective pour étudier l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques (n = 61) comparée à un groupe contrôle de mères non épileptiques (n = 62). Parmi les 36 enfants nés de mère prenant de la phénytoïne soit en

mono soit en polythérapie, 21 enfants présentent des anomalies congénitales (épicanthus, doigt surnuméraire, anomalie cardiaque, luxation de hanche, hypoplasie des phalanges distales, hypospadias, ptosis, craniosténose, et un cas de trisomie 21). L'hypoplasie des phalanges distales est l'anomalie la plus fréquente retrouvée chez 18 % des enfants exposés et associés aux taux les plus élevés de phénytoïne.

[Dravet et al., 1992](#). Il s'agit d'une étude prospective réalisée dans le sud-est de la France comparant les taux de malformations chez 227 femmes enceintes épileptiques ayant donné naissance à 229 enfants avec les taux de malformations issus d'un registre de malformations congénitales (117 183 naissances). Des malformations sont observées chez 7 % (16/229) des enfants nés de mères épileptiques comparé à 1,36 % pour la population générale (risque relatif de 6,9 IC95% 4,5-12,4). Il n'y a pas de corrélation entre le type et la sévérité de l'épilepsie et le taux de malformation. Parmi les différents types d'antiépileptiques, le valproate et la phénytoïne sont associés à un risque tératogène plus important avec des odds ratios ajustés de 2,98 (IC 95%: 1,48 - 6,05) pour le valproate et **2,93 (IC 95% 1,42 - 6,11) pour la phénytoïne**. La phénytoïne en combinaison avec le phénobarbital est plus tératogène que le phénobarbital seul.

[Oguni et al., 1992](#). Etude prospective visant à comparer les issues de 115 grossesses survenues entre 1982 et 1989 aux issues de 119 grossesses survenues entre 1971 et 1984, chez des femmes épileptiques recrutées dans le même institut (Canada). Sur la période 1982-1989, les auteurs observent une modification des prescriptions, avec une part plus importante de monothérapie, une diminution du nombre moyen d'antiépileptique utilisé, une diminution de la prescription de phénytoïne, phénobarbital et primidone, et au contraire une augmentation de la prescription de carbamazépine et valproate. Sur les périodes 1971-1984 et 1982-1989, les auteurs rapportent respectivement 6 cas de malformations parmi les 24 grossesses exposées à la phénytoïne seule, et 0 cas de malformations parmi les 20 grossesses exposées à la phénytoïne seule, soit au total 6 cas de malformations parmi les 44 grossesses (14 %).

[Gladstone et al., 1992](#) ont mené une étude prospective chez les femmes enceintes traitées par épileptiques s'étant renseigné auprès du programme Motherisk, à Toronto, entre 1985 et 1989. L'étude est constituée de 23 femmes traitées par carbamazépine au 1^{er} trimestre (15 en monothérapie et 8 en polythérapie), de 21 femmes traitées par phénytoïne au 1^{er} trimestre (16 en monothérapie et 5 en polythérapie), et de femmes sans traitement. Les auteurs ne rapportent pas de différence entre les femmes traitées ou non, en ce qui concerne le taux de prématurité, d'avortements spontanés et d'avortements volontaires. Parmi les 15 expositions à la carbamazépine en monothérapie, 1 cas de malformation est rapporté (myéloméningocèle, hydrocéphalie, pneumothorax, pied bot et dislocation de la hanche). **Parmi les 16 expositions à la phénytoïne en monothérapie, 3 enfants présentent les caractéristiques d'un syndrome fœtal à l'hydantoïne (hypoplasie des ongles, voûte nasale plate ou absence de phalange distale à l'index), un enfant a développé une hémorragie sévère à la naissance et un enfant présente un retard développemental (à 2,5 ans)**. Les auteurs n'observent pas de différence entre les groupes carbamazépine et phénytoïne en termes de malformations majeures.

[Kaneko et al., 1993](#). Etude prospective japonaise ayant recruté 354 enfants nés de femmes épileptiques, toutes traitées par antiépileptiques pendant la grossesse, parmi lesquels 36 cas de malformations congénitales sont rapportés (soit 10,1 %). **Parmi les 43 grossesses exposées à la phénytoïne seule, 1 cas de malformation est rapporté (soit une fréquence de 2,3 %)**.

[Waters et al., 1994](#) ont conduit une étude prospective afin de comparer les issues de grossesses de femmes épileptiques (n = 174) à celle de femmes non épileptiques (n = 355), survenues entre 1987 et 1990. Les femmes ayant des conduites addictives (drogues ou alcool) ont été exclues de l'analyse. Parmi les 174 grossesses survenues chez des femmes épileptiques, 15 femmes n'ont pas été traitées par antiépileptique (0 cas de malformation rapporté). Parmi les 159 femmes épileptiques traitées, **28 grossesses ont été exposées à la phénytoïne seule, parmi lesquelles 1 cas de malformation majeure (3,6 %)**. Le taux de malformations majeures n'est pas précisé pour le groupe contrôle. En regroupant l'ensemble des issues anormales (malformations majeures, mineures et décès), les auteurs concluent à une augmentation non statistiquement significative de la fréquence d'issues anormales chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne en monothérapie par rapport aux issues de grossesses des femmes non épileptiques (10,7 % versus 12/355 soit 3,4 %) ; p = 0,09).

[Nulman et al., 1997](#) réalisent une étude prospective pour comparer les taux d'anomalies du développement entre phénytoïne en monothérapie (34 mères), carbamazépine en monothérapie (36 mères) comparées à un groupe témoin non traité. Une microcéphalie est observée dans les 2 groupes

(6 % pour phénytoïne, 8,8 % pour phénobarbital) et des malformations respectivement dans 8,8% et 5,7% des cas. Le taux de malformations majeures observées chez les enfants exposés à la phénytoïne (3/34 ; 8,8 %) ne diffère pas du groupe contrôle (2/34 ; 6 %). *A contrario*, la fréquence d'anomalies mineures est environ 2 fois supérieure chez les enfants exposés à la phénytoïne ou la carbamazépine par rapport à leur groupe contrôle respectif ($p < 0,01$). Une exposition *in utero* à la phénytoïne est associée à une augmentation de risque d'épicanthus, d'hypertélorisme, de dysplasie des ongles, d'hypoplasie malaire et de bosses frontales, par rapport au groupe contrôle non épileptique non traité.

[Gaily et al., 1998](#). Il s'agit d'une étude prospective pour rechercher des signes mineurs notamment de syndrome fœtal à l'hydantoïne. Le groupe étudié comporte 121 enfants nés de mères épileptiques et 105 enfants contrôles. Parmi les 121 enfants de mères épileptiques, 106 ont été exposés *in utero* aux antiépileptiques, dont 82 à la phénytoïne. Il existe un excès d'anomalies mineures dans le groupe étudié, en particulier évocateurs de signes de syndrome à l'hydantoïne ($P = 0,07$) comportant surtout hypertélorisme, hypoplasie des ongles et/ou des phalanges et anomalies des plis des doigts. Aucun enfant ne présente un syndrome complet associant une dysmorphie typique, des troubles neurodéveloppementaux, un retard de croissance et une microcéphalie et **les auteurs concluent que le risque d'anomalies développementales est de 1 % à 2 % plus faible que les 7 % à 11 % reportés précédemment.**

[Kaneko et al., 1999](#). Etude prospective multicentrique (Japon, Italie et Canada) compilant 983 naissances de mères épileptiques recrutées entre 1978 et 1991. Il convient de noter qu'au de la période d'étude, couvrant celle de l'étude [Kaneko et al., 1988](#), il est fort probable que les résultats de cette dernière soient inclus dans l'étude de [Kaneko et al., 1999](#), ainsi seule cette étude est considérée dans le présent rapport. Le recrutement a permis d'intégrer 1072 patientes à l'étude, parmi lesquelles 89 ont été exclues (54 par manque de données ; 19 pour cause d'avortements spontanés et 16 pour avortements volontaires). Ainsi l'étude a porté sur 983 grossesses, parmi lesquelles 98 non exposées aux antiépileptiques, 500 exposées en monothérapie et 385 exposées en polythérapie. Le risque malformatif sans exposition s'inscrit à 3,1% (3/98) *versus* 9% pour les grossesses exposées à un(des) antiépileptique(s) (80/885). Parmi les 132 grossesses exposées à la phénytoïne seule, 12 cas de malformations sont observés, soit une fréquence de 9,1 %. Par comparaison à un groupe contrôle épileptique non traité, les auteurs mettent en évidence une augmentation non statistiquement significative du taux de malformations après exposition *in utero* à la phénytoïne (estimation de risque égale à 3,2 ($p > 0,05$)).

[Battino et al., 1992](#) et [Canger et al., 1999](#) ont publié les résultats d'une étude prospective conduite chez des patientes épileptiques, respectivement sur les périodes 1977-1989 et 1977-1996. L'étude publiée en 1999 consistant en une mise à jour des résultats de l'étude de 1992, c'est donc l'étude la plus complète qui sera principalement détaillée dans le présent rapport. L'étude inclut 517 patientes épileptiques, ayant donné lieu à 628 grossesses. Seules les premières grossesses de chacune des 517 femmes ont été intégrées à l'analyse. Les grossesses ayant conduit à des avortements (38 avortements spontanés, 20 avortements volontaires) et pour lesquelles des données sont manquantes ($n = 7$) ont été exclues de l'analyse. L'étude inclut finalement 452 grossesses, parmi lesquelles 25 non exposées aux antiépileptiques, 313 exposées à un antiépileptique en monothérapie et 114 exposées en polythérapie. Ont été considérées séparément les malformations définies comme « sévères » par les auteurs, les malformations définies comme « déformations » (ie dislocation de la hanche, pied bot et arthrogrypose) et les malformations « légères ». Parmi les 31 enfants ayant été exposés *in utero* à la phénytoïne, 2 cas de malformations ont été rapportés, soit une fréquence de 6,5 %.

[Holmes et al., 2001](#) ont conduit une étude sur la période 1986 – 1993, dans 5 maternités autour de Boston. Les femmes ont été recrutées dans les salles d'accouchement. Sont exclues les femmes ne parlant pas anglais, ayant une grossesse multiple, ayant d'autres facteurs de risque de tératogénicité (comme le diabète de type 1 mellitus). Les résultats des examens pédiatriques (taille, poids, périmètre crânien, malformations) des femmes n'ayant pas accepté de participer à l'étude ont été examinés. Pour chaque enfant recruté, un enfant contrôle a été sélectionné aléatoirement parmi les 10 enfants les plus proches en termes de date de naissance. Les enfants inclus à l'étude ont été vus par un médecin (en aveugle pour 93 % d'entre eux). Parmi les 128049 femmes ayant accouché au cours de la période d'étude, 87 enfants nés de mères exposées à la phénytoïne en monothérapie au cours de leur grossesse ont été recrutés et 508 enfants nés de mères sans antécédent de crises et n'ayant pas pris d'antiépileptique au cours de leur grossesse (groupe contrôle). Une augmentation non statistiquement significative de risque de malformations majeures est rapportée chez les enfants exposés *in utero* en monothérapie à la phénytoïne (ORa = 1,9 (0,3 – 9,2), avec une fréquence de 3,4 % (3/87) *versus* 1,8 % (9/508)), après ajustement sur le tabagisme, l'alcool, l'abus de substances et la sévérité des crises.

Aucun cas de malformation n'a été rapporté parmi les 98 enfants nés de mères ayant des antécédents de crises, mais n'ayant pas pris d'antiépileptique au cours de leur grossesse. En regroupant les troubles suivants : malformations majeures, microcéphalie, retard de croissance, hypoplasie de la partie moyenne du visage, hypoplasie des doigts, une augmentation statistiquement significative de risque est rapportée chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (ORa = 2,8 (1,1 – 8,8)) (Holmes *et al.*, 2001).

De la même manière, Kaaja *et al.*, 2003, rapportent une augmentation non statistiquement significative entre l'exposition *in utero* à la phénytoïne et la présence d'une malformation chez le nouveau-né. Cette cohorte prospective est constituée de femmes épileptiques suivies à la maternité d'Helsinki entre 1980 et 1988, incluant 979 enfants (970 grossesses) nés de 641 femmes épileptiques, parmi lesquels 740 enfants exposés *in utero* à un antiépileptique au 1^{er} trimestre de grossesse (dont 594 exposés en monothérapie). Ces enfants sont comparés au groupe témoin constitué des enfants nés de mères épileptiques non traitées (n = 239). Parmi les 124 grossesses exposées à la phénytoïne seule, 3 cas de malformations ont été rapportés, soit une fréquence de 2,4 % *versus* 0,8 % (2/239) pour le groupe contrôle. La régression logistique réalisée ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre l'exposition à la phénytoïne (en considérant les cas en mono- et polythérapie ; avec un ORa = 1,7 (0,6 – 4,6)) et le risque de malformation, après ajustement sur la consommation maternelle d'alcool, le niveau de scolarité maternelle, la parité, le tabagisme, les convulsions au 1^{er} trimestre de grossesse, l'utilisation d'antiépileptique et le niveau de folate.

Morrow *et al.*, 2006. Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle pour laquelle les données sont extraites à partir de 2005 du registre du Royaume-Uni Epilepsie et grossesse. Parmi les 3607 grossesses exposées, 72% (n = 2598) le sont en monothérapie et 21,3% (n = 770) en polythérapie et 6,7% ne sont pas exposées. Parmi les 3400 naissances vivantes, 316 nouveaux-nés (9,3%) présentent tout type d'anomalie du développement, parmi lesquels 129 ont une malformation congénitale majeure. Le taux global de malformations congénitales majeures est 4,2% (IC 95% : 3,6% à 5,0%). Ce taux augmente en cas de polythérapie (OR ajusté : 1,83 [p = 0.002]). **Le taux de malformation congénitale majeure avec la phénytoïne en monothérapie est de 3,7% (3/87)** (IC 95% : 1,3 à 10,2) : les malformations les plus fréquentes avec la phénytoïne sont : fentes faciales, anomalies cardiaques, anomalies du tractus urinaire. Par comparaison à la fréquence observée dans le groupe traité par carbamazépine (2,2 % ; 20/900), les auteurs rapportent une augmentation de risque, non statistiquement significative (ORa = 1,60 (0,43 - 5,95), avec ajustement sur l'âge à l'accouchement, la parité de la mère, les antécédents familiaux de malformations, l'utilisation péri-conceptionnelle d'acide folique et le sexe de l'enfant. Une fréquence de malformations de 3,5 % (1,8 – 6,8) est rapportée chez les femmes épileptiques non traitées par antiépileptiques (8/227).

Eroglu *et al.*, 2008. Etude prospective incluant 84 femmes enceintes épileptiques traitées par antiépileptiques, recrutées entre 1996 et 2006 au sein d'un hôpital Turque. Tous les enfants sont examinés à la naissance par un pédiatre et lorsqu'une malformation est suspectée un examen clinique approfondi est réalisé. Toutes les patientes ont reçu une supplémentation en acide folique (5 mg/jour). Parmi les 84 grossesses, 4 n'ont pas été menées à leur terme (avortements pour raison personnelle) et 8 cas de malformations congénitales ont été décrits parmi les 80 naissances (10 %). Les auteurs rapportent le cas de 2 enfants porteurs d'une malformation parmi les 14 enfants nés de mères exposées à la phénytoïne. A noter que la période d'exposition au cours de la grossesse n'est pas précisée et que le nombre de grossesses exposées est trop faible pour permettre une conclusion.

Tomson *et al.*, 2018 (Registre EURAP). Registre international, observationnel et prospectif lancé en 1999 en Suède et en Italie et recueillant actuellement des données issues de 42 pays (Europe, Australie, Asie, Amérique du Sud et Afrique). Ce registre ne restreint pas l'inclusion sur l'indication du traitement antiépileptique. Sur la période d'étude (1999 – 2016), les 7555 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse à une monothérapie antiépileptique ont conduit à 7275 nouveau-nés vivants, 43 morts périnatales et 37 interruptions thérapeutiques de grossesses en raison d'anomalies fœtales. Parmi les 125 femmes enceintes exposées à la phénytoïne en monothérapie, 8 cas de malformations majeures ont été observés, soit une fréquence de 6,4 % (2,87 – 12,2). En comparant aux grossesses exposées à la lamotrigine (quelle que soit la dose), une augmentation statistiquement significative de risque de malformations est observée pour la phénytoïne (estimations de risque non calculées par les auteurs : OR = 2,3 (1,1 – 4,8)).

Hernandez-Diaz *et al.*, 2012. Etude Américaine publiée en 2012 réalisée à partir du registre Nord-Américain AED entre 1997 et 2011. Les données sur les antiépileptiques sont collectées à partir d'entretiens téléphoniques lors de l'inclusion, puis à 7 mois de grossesse et en postpartum. Les malformations sont vérifiées par le rapport médical. Le risque de malformation congénitale majeure est

calculé parmi les enfants exposés à un antiépileptique pris en monothérapie au premier trimestre *versus* un groupe non exposé. 416 nourrissons sont rapportés comme ayant été exposés à la phénytoïne en monothérapie. Les comparaisons sont réalisées à l'aide de 2 groupes non exposés l'un (interne) de 442 mères/enfants recrutés parmi les amis et les apparentés des femmes du registre, l'autre (externe) composé de 206 224 naissances à Brigham et Boston. Le risque de malformation majeure est de 9,3% de patients (30 sur 323) dans le groupe exposé *in utero* au Valproate, 5,5% (11 sur 199) pour le phénobarbital, 4,2% (15 sur 359) pour le topiramate, 3,0% (31 sur 1033) pour la carbamazépine, **2,9% (12 sur 416) pour la phénytoïne**, 2,4% (11 sur 450) pour le lévétiracétam, et 2,0% (31 sur 1562) pour la Lamotrigine. Il est constaté un risque majoré de malformation congénitale non significatif dans le groupe exposé à la phénytoïne (RR 2,6, IC 95%: 0,9-7,4) comparé au groupe interne (1,1 % (5/442)). Par rapport aux enfants nés de femmes traitées par lamotrigine, une augmentation non statistiquement significative est rapportée (RR = 1,5 (0,7 – 2,9)). L'incidence de malformations cardiovasculaires est de 0,96% (IC 95%: 0,31-2,4) et l'incidence des fentes faciales de 0,48% (IC 95% : 0,08-1,6) plus élevées dans le groupe exposé que non exposé (anomalies cardiovasculaires : 0,33% ; fente faciale 0,11%), mais sans réaliser d'analyse statistique. Points forts de cette étude : cohorte importante, prise en compte des variables sociodémographiques, tabac, alcool et autres drogues, pathologies chroniques.

[Vajda et al., 2014](#) (Registre Australien). Registre observationnel, prospectif fondé en 1998 incluant des femmes traitées par antiépileptiques, quelle que soit l'indication. Les patientes qui n'ont pas été exposées à un antiépileptique au 1er trimestre étaient incluses dans un groupe contrôle. Sur la période d'étude (1998 - 2013) et après exclusion des grossesses ayant conduit à un avortement spontané, 1725 grossesses ont été colligées, parmi lesquelles 153 non exposées à des antiépileptiques au 1^{er} trimestre. Parmi les 1572 grossesses exposées à un antiépileptique au moins au 1er trimestre, 1141 recevaient une monothérapie antiépileptique. Les données ne mettent pas en évidence d'augmentation statistiquement significative de la fréquence globale de malformations chez les enfants nés de femmes exposées à la phénytoïne en monothérapie au moins au 1^{er} trimestre de grossesse, **avec un taux de 2,4 % (1/41) versus 2,19 % (4/183)** pour le groupe contrôle de femmes épileptiques non exposées aux antiépileptiques, soit un RR = 1,49 (0,30 – 7,42).

▪ Etudes rétrospectives

[Monson et al., \(1973\)](#) conduisent une étude observationnelle cas contrôle dans une cohorte de 50897 grossesses. Les enfants sont examinés à la naissance et suivis jusqu'à l'âge de 7 ans. Les taux de malformations sont comparés dans 4 groupes nés de mères épileptiques (exposés ou non à la phénytoïne) et comparés à celui de mères non épileptiques. Le taux de malformations est significativement plus élevé chez les enfants exposés au cours des premiers mois de grossesse (61/1000) comparés aux enfants nés de mères non épileptiques 25/1000 ($P = 0.03$), notamment pour les fentes faciales (10/1000 *versus* 1,5/100) soit un **risque relatif de 2,5** qui passe à 2,4 en tenant compte des facteurs de confusion (ethnie, hôpital, poids du placenta, poids de naissance, âge maternel, niveau socioéconomique). Néanmoins, les auteurs concluent que les malformations pourraient être liées à la sévérité de l'épilepsie plutôt qu'au médicament lui-même.

[Bertollini et al., 1987](#). Etude portant sur 577 enfants nés de mères épileptiques et traitées par anticonvulsivants en monothérapie pendant le début de la grossesse. Les données ont été collectées en France (Lyon et Bordeaux), en Italie et en Suède, sur la période 1970 – 1985 (suivant les lieux). Suivant les sites collaborateurs les données peuvent être collectées prospectivement (Italie) ou rétrospectivement (France, Suède). Le taux de malformations observé pour chaque antiépileptique est comparé avec le taux attendu (calculé en regroupant les taux de malformations obtenus avec les 4 antiépileptiques les plus utilisés). **Sept cas de malformations ont été identifiés parmi les 153 femmes exposées à la phénytoïne, soit une fréquence de 4,6 %**. Les auteurs rapportent une augmentation de la fréquence de malformations chez les enfants nés de mères traitées par antiépileptiques par rapport à la population générale, mais ne montrent pas de différence de risque entre les différents antiépileptiques. Cependant, un doublement du taux de malformations est rapporté avec le valproate.

[Samren et al., 1999](#). Il s'agit d'une large étude rétrospective auprès de 1411 enfants nés de 921 femmes épileptiques ayant été traitées par antiépileptiques au cours du premier trimestre comparés à 2000 enfants de femmes non épileptiques sans traitement antiépileptique, appariés sur l'âge maternel, la parité, le sexe de l'enfant, l'année de naissance de l'enfant et l'hôpital de naissance de l'enfant. Parmi les 1411 enfants, 64%, 24%, 6% et 2% sont respectivement exposés à 1, 2, 3 ou 4 antiépileptiques et les données pour les 4% restants ne sont pas connues. Le nombre d'enfants avec des malformations majeures dans le groupe avec épilepsie maternelle est de 52 soit 3,7% *versus* 29 soit 1,5% dans le groupe non épileptique. Le risque de malformations est significativement plus élevé dans les groupes

carbamazépine (RR = 2,6 ; IC 95% : 1,4 à 5,0) et valproate (RR 4,1, IC 95% : 1,9 à 8,8) que dans le groupe **phénytoïne (1/151 ; 0,7 %) (RR = 0,5 ; IC95% : 0,1 à 3,4)** et phénobarbital en monothérapie (RR 2,0 IC 95% : 0,8 à 5,3).

[Kini et al., 2006](#) (+ suite publiée par [Mawer et al., 2010](#)). Cohorte rétrospective composée de 219 femmes épileptiques recrutées au sein d'hôpitaux et de maternités de Liverpool et Manchester, entre 1989 et 1999. Parmi les 375 enfants inclus, âgés de 6 mois à 16 ans, 274 ont été exposés *in utero* aux antiépileptiques, dont 26 à la phénytoïne en monothérapie, dont 48% avec une dysmorphie légère, 0 avec une dysmorphie modérée et 0 avec une dysmorphie sévère. Parmi les 340 enfants pour lesquels une analyse de la dysmorphie faciale a été réalisée (par un expert, en aveugle concernant l'exposition aux antiépileptiques), les auteurs rapportent une augmentation de risque de dysmorphie faciale modérée ou sévère chez les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie. S'agissant des malformations majeures, il ne ressort pas de différence statistiquement significative du taux de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (1/26 ; 4 %), par comparaison aux enfants nés de mères épileptiques non traitées (OR = 0,97 (0,10 – 9,07)). Dans la cohorte de [Mawer et al., 2010](#) établie sur la période de 2000 et 2006, aucun cas de malformation n'est rapporté parmi les 7 grossesses exposées à la phénytoïne seule.

[Al Bunyan et Abo-Talib, 1999](#). Etude portant sur 79 grossesses survenues chez 44 femmes épileptiques suivies dans une clinique de neurologie entre 1985 et 1994, en Arabie Saoudite. Les auteurs rapportent 2 cas de malformation, soit une fréquence totale de 2,5 %. Dans un cas l'enfant a été exposé *in utero* à la carbamazépine en monothérapie et dans le second cas à de la carbamazépine et de la phénytoïne. Aucun cas de malformation n'a été identifié chez les 9 enfants exposés *in utero* à la phénytoïne seule.

[Bokhari et al., 2002](#) étudient les radiographies des pieds de 63 enfants exposés *in utero* soit à la phénytoïne seule, soit le phénobarbital seul, soit les 2, comparés à 56 enfants non exposés afin de déterminer la fréquence des anomalies des phalanges distales, épiphyses en cône ou hypoplasie. Les fréquences des épiphyses en cône ($P = 0,392$) et de l'hypoplasie ($P = 0,3780$) sont les mêmes dans les deux groupes d'étude et contrôle. Il y a une forte association entre la présence d'épiphyses en cône et le type d'anomalies ($P = 0,0012$) : tous les enfants exposés ont un raccourcissement des métatarsiens, mais statistiquement significatif seulement dans le groupe phénytoïne en monothérapie ($P = 0,0002$). Les auteurs concluent que la présence d'épiphyses en cônes ou d'hypoplasie des phalanges distales ne peut pas être considérée comme un signe tératogène discriminant de la phénytoïne ou du phénobarbital.

[Dean et al., 2002](#). Cohorte rétrospective écossaise d'enfants âgés de 2 jours à 39 ans (moyenne de 9 ans), nés de mères épileptiques ayant accouchés entre 1976 et 2000 (taux de participation 58 %). Parmi les 299 grossesses (293 naissances vivantes), 38 n'ont pas été exposées aux antiépileptiques, 210 (205 naissances vivantes) ont été exposées à un antiépileptique en monothérapie et 51 (50 naissances vivantes) ont été exposées à des antiépileptiques en polythérapie. Le groupe contrôle est constitué des 38 enfants nés de mères épileptiques mais non exposés aux antiépileptiques (frères ou sœurs des exposés ; dans 22 cas le diagnostic de l'épilepsie a eu lieu après la naissance). Concernant le risque malformatif les auteurs n'observent pas de différence statistiquement significative entre la fréquence de malformations majeures chez les exposés (13,8 %) et les non exposés (5,3 %) ; ni entre les sous-groupes de traitement (10,6 % pour le valproate ; 11,4 % pour la carbamazépine ; 9,8 % pour le phénobarbital ; 16 % pour la phénytoïne) et les non exposés. Les auteurs rapportent une augmentation non statistiquement significative de risque de dysmorphie faciale chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne en monothérapie ($n = 25$) par comparaison aux enfants nés de mères épileptiques mais non exposés aux antiépileptiques ($n = 38$) (52 % *versus* 25 % ; $p > 0,05$).

[Artama et al., 2005](#). Cohorte rétrospective constituée par croisement du registre suédois des naissances et de la base de données des prescriptions. Sur la période d'étude (naissances entre 1991 et 2000), ont été identifiées 1411 naissances survenues chez des mères traitées par antiépileptiques au 1^{er} trimestre et 939 naissances survenues chez des mères non traitées par antiépileptiques. Les dossiers médicaux n'étant pas toujours suffisamment détaillés, la distinction entre les malformations mineures et majeures n'a pas été faite. Les auteurs rapportent 1 cas de malformation parmi les 83 grossesses exposées à la phénytoïne (2,6 %) *versus* 2,8 % chez les patientes épileptiques non traitées (26/939), soit un OR = 0,95 (0,02 – 6,11).

[Puho et al., 2007](#) Il s'agit d'une étude de population cas/contrôle à partir des données du registre de surveillance Hongrois des Anomalies congénitales cas/contrôle (HCCSCA) menée pour étudier l'association possible entre différents antiépileptiques et la survenue de fente labiale FL ou labio-palatine FLP ou palatine FP. Au cours de la période 1980-1996, 1374 FL/FLP et 601 FP sont identifiées parmi

38151 cas malformés. Parmi ces 1374 cas, 10 (0,7%) ont été exposés à la phénytoïne avec un odds ratio par rapport à la population contrôle de 3.0 (IC 95% : 1,5–5,8). Il est observé une différence suivant la prise (OR = 2,3; IC 95% : 0,7-7,7) ou non d'acide folique (OR = 3,6; IC 95% 1,6-8,0). Les auteurs concluent sur une possible association entre la survenue de fente et la prise de phénytoïne au cours des 2^e et 3^e mois de grossesse.

[Kallen et al., 2013](#) (mise à jour de [Wide et al., 2004](#)). Etude rétrospective d'enfants nés de mères épileptiques entre 1996 et 2011 en Suède, avec un recueil prospectif des données. La cohorte est constituée grâce au croisement du registre suédois des naissances, du registre suédois des malformations et des dossiers médicaux hospitaliers. Les enfants exposés aux antiépileptiques en début de grossesse (n = 4437) sont identifiés à partir du registre suédois des naissances, parmi lesquels 140 enfants exposés *in utero* à la phénytoïne en monothérapie, dont 12 présentant une malformation (soit une fréquence de 8,6 %). Après ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle, une augmentation non statistiquement significative de risque est rapportée pour la phénytoïne par rapport aux autres enfants inclus dans les registres (ORa = 1,84 (0,95 - 3,21)).

[Veiby et al., 2014](#) : étude rétrospective conduite à partir du registre médical norvégien des naissances incluant tous les accouchements (> 12 semaines de grossesse), sur la période 1999 – 2011, ne rapportent pas de cas de malformations parmi les 37 femmes enceintes exposées à la phénytoïne en mono- ou polythérapie pendant la grossesse (sans précision sur le trimestre). Une fréquence de 2,9 % est observée dans le groupe contrôle composé des enfants nés de mères non épileptiques (n = 771412) et la fréquence de malformations chez les enfants nés de mères épileptiques non traitées est de 2,8 % (106/3773).

▪ Méta-analyses

[Samren et al., 1997](#) ont poolé et ré-analysé les résultats de 5 études prospectives européennes. Il s'agit de 2 études allemandes ([Koch et al., 1992](#) et [Kleppel et al., 1986](#) puis 1988), une finlandaise ([Hiilesmaa et al. 1982](#)) et deux des Pays Bas ([Omtzigt et al. 1992](#) et [Lindhout et al. 1984](#)). Ces études compilent 1379 enfants (pour 896 femmes entre 1971-1990), 1221 exposés à des antiépileptiques et 158 non exposés (qui proviennent des 2 études allemandes). Les auteurs compilent des données de 141 grossesses exposées à la phénytoïne, parmi lesquelles 9 cas de malformations (soit 6 %). Parmi les antiépileptiques étudiés (carbamazépine, primidone, phénobarbital, valproate, phénytoïne et éthossuccimide), la phénytoïne est l'antiépileptique ayant le plus faible taux de malformations.

[Meador et al., 2008](#). Ce travail inclut 59 études de cohortes ou de registres publiées entre 1966 et mai 2007 ayant une taille d'au moins 100 grossesses menées sous antiépileptiques essentiellement en Europe et Amérique du Nord. La taille totale de l'échantillon de la méta-analyse est d'approximativement 1,8 million de femmes épileptiques, incluant 1198 femmes sous phénytoïne en monothérapie au cours de la grossesse. **L'incidence des malformations congénitales (majeures et mineures) chez les enfants nés de mère sous phénytoïne en monothérapie est approximativement 2,3 fois plus élevée que les enfants nés de mères non épileptiques (7,36%, IC 95% : 3,60-11,11 versus 3,27 %, IC 95 % : 1,37-5,17). Néanmoins, cette différence n'est pas statistiquement significative.**

[Weston et al., 2016](#). Ont été incluses les études prospectives publiées avant septembre 2015 dans lesquelles les participantes sont des femmes épileptiques traitées par antiépileptiques. Le critère principal est la fréquence globale de malformations majeures et les critères secondaires ont porté sur la survenue de 4 sous-groupes de malformations majeures (anomalie de fermeture du tube neural, cardiaques, fentes/craniofaciales et du squelette). **Chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne, la prévalence poolée est de 6,26 % (95% CI : 4,37 % – 8,47 %), après prise en compte de la variabilité entre les études.** Malgré des biais discutés par les auteurs et inhérents le plus souvent à la qualité de certaines études, il apparaît que les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont un risque malformatif accru comparé aux enfants non exposés de femmes sans épilepsie (n = 477 *versus* 987, RR 2,38, 95% CI 1,12 à 5,03) et aux enfants non exposés de femmes épileptiques non traitées (n = 640 *versus* 1256, RR 2,40, 95% CI 1,42 à 4,08). En comparaison avec la lamotrigine (n = 624 *versus* 4082, RR 1,89, 95% CI 1,19 à 2,94) ou le lévétiracetam (N = 566 *versus* 817, RR 2,04, 95% CI 1,09 à 3,85), l'exposition à la phénytoïne conduit à un risque plus important. Par rapport au valproate ((n = 2319 *versus* 1137, RR 2,00, 95% CI 1,48 à 2,71), le risque apparaît deux fois moins important. Parmi les 4 sous-groupes de malformations étudiés, aucune augmentation statistiquement significative n'est identifiée pour le groupe phénytoïne par rapport aux 2 groupes témoins non traités (épileptiques ou non).

Tableau 37 : Taux de malformations observés dans les principales études portant sur la phénytoïne et estimations de risque (études sur plusieurs antiépileptiques)

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio s	% de malformations (IC95)	
ETUDES PROSPECTIVES									
Wladimiroff <i>et al.</i> , 1988	Pays-Bas (1982 - 1987) (Prospectif)	27	2	7,4 %	/	/	/	/	/
Gladstone <i>et al.</i> , 1992 (Motherisk)	Canada (1985 - 1989) (Prospectif)	16	3 syndrome fœtal à l'hydantoïne	/	Groupe traité par carbamazépine	/	/	/	Pas de différence SS (Syndrome : hypoplasie des ongles, voûte nasale plate ou absence de phalange distale à l'index)
Oguni <i>et al.</i> , 1992	Canada (1971 - 1989) (Prospectif)	44	6	14%	Compilation des 2 périodes d'étude	/	/	/	/
Kaneko <i>et al.</i> , 1993	Japon (Prospectif)	44	1	2,3%	/	/	/	/	/
Waters <i>et al.</i> , 1994 Cohorte	USA (1987 - 1990) (Prospectif)	28	1	3,6 %	Groupe non épileptique	/	/	/	/
Nulman <i>et al.</i> , 1997 (Motherisk)	4 hôpitaux canadiens (1987 – 1992) (Prospectif)	34	3	8,8 %	Groupe contrôle non exposé à des agents tératogènes apparié [†]	34	2	6 %	Pas de différence SS pour les malformations majeures, mais la fréquence d'anomalies mineures est environ 2 fois supérieure chez les enfants exposés à la phénytoïne
Canger <i>et al.</i> , 1999 Cohorte	Italie (1977-1996) (Prospectif)	31	2	6,5 %	Groupe épileptique non traité	25	0	0 %	/
Kaneko <i>et al.</i> , 1999 Cohorte	Japon, Italie, Canada (1978 - 1991) (Prospectif)	132	12	9,1%	Groupe épileptique non traité	98	3	3,10%	3,2 (p > 0,05)

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio s	% de malformations (IC95)	
Hvas <i>et al.</i> , 2000 Cohorte	Danemark (1989 - 1997) (Prospectif)	1	0	0 %	Groupe non épileptique non traité	24094	280	1,2 %	/
					Groupe épileptique non traité	106	0	0 %	/
Holmes <i>et al.</i> , 2001 Cohorte	USA (1986 – 1993) (Rétrospectif)	87	3	3,40%	Groupe non épileptique non traité ^{††}	508	9	1,8 %	1,9 (0,3 – 9,2)
Kaaja <i>et al.</i> , 2003 Cohorte	Finlande (1980 - 1998) (Prospectif)	124	3	2,4%	Groupe épileptique non traité	239	2	0,8 %	1,7 (0,6 – 4,6) ^{** †††}
Eroglu <i>et al.</i> , 2008 – np	Turquie (1996 - 2006) (Prospectif)	14	2	14%	/	/	/	/	/
Morrow <i>et al.</i> , 2006 (Registre UKEPR) – 1 ^{er} Trimestre	UK - Irlande (1996-2005) (Prospectif)	82	3	3,7 % (1,3-10,2)	Groupe traité par carbamazépine	90	20	2,2% (1,4 – 3,4)	1,6 (0,43-5,95)
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP) – 1 ^{er} Trimestre	International (42 pays) (1999 – 2010) (Prospectif)	125	8	6,4 % (2,8 - 12,2)	Groupe traité par lamotrigine	2514	74	2,9 % (2,3 - 3,7)	2,3 (1,1 – 4,8) (non calculé par les auteurs ; calculé en interne)
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED) – 1 ^{er} Trimestre	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	416	12	2,9 % (1,5 - 5,0)	Groupe traité par lamotrigine	1562	31	2,0 % (1,4 – 2,8)	1,5 (0,7 - 2,9) ^{††††} 1,4 (0,6 - 3,4) (purement prospectif)
					Groupe non épileptique non traité	442	5	1,1 % (0,37 – 2,6)	2,6 ^{††††} (0,9 - 7,4)
Vajda <i>et al.</i> , 2014 (Registre Epilepsie Australien) – 1 ^{er} Trimestre	Australie (1998-2013) (Prospectif)	41	1	2,4 %	Groupe épileptique non traité	183	4	2,19 %	1,49 (0,30 – 7,42)
REGISTRES POPULATIONNELS									
Wide <i>et al.</i> , 2004 Kallen <i>et al.</i> , 2013 (Croisement de registres Suédois) – Début de grossesse	Suède (1995-2001) (Rétrospectif)	103	7	6,8%	Groupe non épileptique non traité	/	/	2,1 % ^{††}	/
	Suède (1996-2011) (Rétrospectif)	140	12	8,6 %	Population générale	1575847	49499	3,1 %	1,84 (0,95 – 3,21) ^{†††††}
Artama <i>et al.</i> , 2005 (Croisement de registres Finlandais) – 1 ^{er} Trimestre (Malfo mineures et majeures)	Finlande (1991 - 2000) (Rétrospectif)	38	1	2,60%	Groupe épileptique non traité	939	26	2,8 %	0,95 (0,02 – 6,11)

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio s	% de malformations (IC95)	
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre des naissances norvégien) – Pendant la grossesse	Norvège (1999 – 2011) (Rétrospectif)	37**	0**	0%	Groupe non épileptique non traité	771412	/	2,9 %	nc
ETUDES RETROSPECTIVES									
Bertollini <i>et al.</i> , 1987 Cohorte – Début de grossesse	France, Italie, Suède (1970 – 1985 ; suivant les lieux) (Rétrospectif)	153	7	4,6%	Groupe traité par PB ou CBZ ou VPA	/	/	/	Attendu : 2,4 Attendu/observé : 1,4
Samren <i>et al.</i> , 1999 Cohorte	Pays-Bas (1972 - 1992) (Rétrospectif)	151	1	0,7 %	Groupe non épileptique apparié +++++	2000	29	1,5 %	0,5 (0,1 – 3,4)
Al Bunyan M, Abo-Talib Z. 1999	Arabie Saoudite (1985 - 1994) (Rétrospectif)	9	0	0 %	/	/	/	/	/
Dean <i>et al.</i> , 2002 Cohorte	Ecosse (1976 et 2000) (Rétrospectif)	25	4	16 %	Groupe épileptique non traité (58 % épilepsie développée après la naissance)	38	2	5,3 %	/
Kini <i>et al.</i> , 2006 Cohorte	UK (1989 - 1999) (Rétrospectif)	26	1	4%	Groupe épileptique non traité	101	4	4 %	0,97 (0,1 – 9,07)
Mawer <i>et al.</i> , 2010 Cohorte	UK (2000 - 2006) (Rétrospectif)	7	0	0 %	Groupe non épileptique apparié +++++	285	6	2,1 %	/
					Groupe épileptique non traité	41	1	2,4 %	/
META-ANALYSES - COMPILATION									
Samren <i>et al.</i> , 1997 Méta-analyse	5 études Prospectives (Koch 1992 ; Kleppel 1986 puis 1988, Hiilesmaa 1982 ; Omtzigt 1992 et Lindhout 1984)	141	9	6 %	Référence	/	/	/	Moins tératogène des antiépileptiques étudiés
Meador <i>et al.</i> , 2008 (Malfos mineures et majeures)	Méta-analyse (1970 - 2007)	1198	/	7,36 % (3,6 - 11,1)	Groupe non épileptique	108084	4487	3,27 % (1,37 – 5,17)	Différence NS
Weston <i>et al.</i> , 2016		1279		6,26 %	/	/	/	/	/

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle			Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio ns	% de malformations (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformatio s	% de malformations (IC95)
				(4,37 – 8,47)				
		477			Groupe non épileptique	987		2,38 (1,12 – 5,03)
		640			Groupe épileptique non traité	1256		2,40 (1,42 - 4,08)
		566			Gabapentine	190		2,81 (0,77 – 10)
		584			Oxcarbazépine	203		1,08 (0,43 – 2,7)
		978			Phénobarbital	505		0,8 (0,53 – 1,21)
		566			Topiramate	473		0,9 (0,5 – 1,7)
		316			Primidone	101		0,82 (0,4 – 1,64)
		1183			Carbamazépine	4262		CBZ <i>versus</i> PHE 0,82 (0,61 – 1,11)
		566			Levetiracetam	817		LEV <i>versus</i> PHE 0,49 (0,26 – 0,92)
		624			Lamotrigine	4082		LTG <i>versus</i> PHE 0,53 (0,34 – 0,84)
		1137			Valproate	2319		VPA <i>versus</i> PHE 2,00 (1,48 – 2,71)

*Odd ratio ajustés sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme, la supplémentation en folate et les pathologies maternelles chroniques (autre que l'épilepsie) ; ** : mono et polythérapie ;

†Apparié sur l'âge maternel, la gravidité, la parité et le statut socio-économique ; ††Ajustement sur le tabagisme, l'alcool, l'abus de substances et la sévérité des crises ; †††Ajustement sur la consommation maternelle d'alcool, le niveau de scolarité maternelle, la parité, le tabagisme, les convulsions au 1^o trimestre de grossesse, l'utilisation d'antiépileptique et le niveau de folate. ††††Facteurs de confusion considérés (mais sans impact) : âge maternel, ethnicité, niveau d'éducation, consommation d'alcool, tabagisme, supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique, consommation de drogues, l'année et maladies chroniques. ††††† Ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle. ††††††Apparié sur l'âge maternel, la parité, le sexe de l'enfant, l'année de naissance de l'enfant et l'hôpital de naissance de l'enfant. †††††††Appariement sur l'âge maternel (tranche de 5 ans), la parité, le district de résidence et l'emploi.

12.3.2 Données de pharmacovigilance

Les laboratoires titulaires de l'AMM ont fourni une revue cumulative des cas enregistrés dans leur base globale de données de pharmacovigilance, et cela jusqu'au 01 septembre 2015.

▪ **Fosphénytoïne (PRODILANTIN)**

Méthodes

Le laboratoire a réalisé une revue cumulative des cas relatifs à la grossesse enregistrés dans sa base de pharmacovigilance jusqu'à la date du 1er septembre 2015, en requêtant sur les SMQ (Standardised MedDRA Queries) : Standardised MedDRA Queries (SMQs): Congenital, familial and genetic disorders, Foetal disorders, Functional lactation disorders, Lactation related topics (incl neonatal exposure through breast milk), Neonatal disorders, Neonatal exposures via breast milk, Pregnancy, labour and delivery complications and risk factors (excl abortions and stillbirth), and Termination of pregnancy and risk of abortion.

Résultats

La requête effectuée a permis d'identifier 11 cas, parmi lesquels, après revue, 4 sont en lien avec la grossesse ou une issue de grossesse (les 7 restants ne l'étant pas), dont 3 après exposition en monothérapie. Les issues de grossesse rapportées sont : 1 naissance vivante sans malformation, 1 cas de décès néonatal (sans précision sur les causes) et 2 issues non connues.

▪ **Phénytoïne (DILANTIN)**

Méthodes

Le laboratoire a réalisé une revue cumulative des cas relatifs à la grossesse enregistrés dans sa base de pharmacovigilance jusqu'à la date du 1er septembre 2015, en requêtant sur les SMQ (Standardised MedDRA Queries) : Standardised MedDRA Queries (SMQs): Congenital, familial and genetic disorders, Foetal disorders, Functional lactation disorders, Lactation related topics (incl neonatal exposure through breast milk), Neonatal disorders, Neonatal exposures via breast milk, Pregnancy, labour and delivery complications and risk factors (excl abortions and stillbirth), and Termination of pregnancy and risk of abortion.

Résultats

La requête effectuée a permis de retrouver 953 cas, parmi lesquels, après revue, 784 sont en lien avec la grossesse ou une issue de grossesse (les 169 restants ne l'étant pas), dont 113 avec une exposition à la phénytoïne en monothérapie. Parmi les 784 cas d'exposition au cours de la grossesse, les ¾ proviennent des Etats-Unis (1 cas rapportés en France) ; et 134 sont issus de la littérature scientifique. Les issues rapportées sont les suivantes :

- 383 issues inconnues
- 129 naissances vivantes
- 107 naissances vivantes avec malformations
- 79 avortements spontanés
- 39 cas de malformations congénitales (sans précision sur la naissance ou non)
- 24 décès périnataux (avec présence de malformations congénitales dans 9 cas)
- 14 interruptions volontaires de grossesse (avec présence de malformations congénitales dans 5 cas)
- 9 grossesses ectopiques

Dans la majorité des cas (680/784), la période d'exposition à la phénytoïne n'est pas connue, rendant l'interprétation difficile. Cumulativement, 160 cas de malformation ont été rapportés (sans analyse selon les substances co-administrées), parmi lesquelles, les plus fréquemment observées (≥ 10 cas) sont : syndrome fœtal à l'anticonvulsivant, fente palatine, anomalies cardiaques, microcéphalie et communication interventriculaire.

Parmi les 113 cas d'exposition à la phénytoïne en monothérapie, les issues rapportées sont les suivantes :

- 55 issues inconnues
- 17 naissances vivantes
- 13 naissances vivantes avec malformations
- 19 avortements spontanés
- 8 cas de malformations congénitales (sans précision sur la naissance ou non)
- 1 décès néonatal (avec présence de malformation congénitale)

L'analyse des types de malformations n'a pas été fournie pour les cas d'exposition à la phénytoïne en monothérapie.

▪ **Phénytoïne (DI-HYDAN)**

Méthodes

L'ensemble des cas enregistrés dans la base de pharmacovigilance depuis 2008 jusqu'à 2016 a été vérifié dans le but de vous fournir de façon exhaustive les cas relatifs à une exposition au cours de la grossesse.

Résultats

En France et à l'international, le laboratoire n'a recensé aucun cas avec la spécialité dont il est le titulaire d'AMM : aucun cas d'effet indésirable survenu chez une femme enceinte épileptique traitée par la spécialité concernée en monothérapie ou en polythérapie, ou chez un nouveau-né ou un enfant plus âgé ayant été exposé *in utero* à la spécialité concernée.

12.3.3 Relation dose-effet

Posologie phénytoïne :

- Adultes (comprimés 100 mg) : 2 à 6 mg /kg et par jour en 1 ou 2 prises. La dose usuelle moyenne est de 3 comprimés par jour. La dose de 5 à 6 comprimés, parfois nécessaire, ne sera jamais dépassée.
- Adultes (250 mg/5 ml, solution injectable) :
 - o Epilepsie : dose de charge : 18 mg/kg puis dose d'entretien : 7 à 10 mg/kg/24 h
 - o Cardiologie : 200 à 1000 mg en IV lente sans dépasser 50 mg par minute

Parmi les études s'étant intéressées à la relation entre la dose de phénytoïne et le risque malformatif, [Nulman et al., 1997](#) (n = 34) ; [Kaaaja et al., 2003](#) (n = 124) ; [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) (n = 416) ne retrouvent pas d'association significative entre la dose de phénytoïne et la fréquence de malformations (p non précisés). *A contrario*, [Kaneko et al., 1999](#) ont mis en évidence une relation dose-effet significative (n = 132 ; p = 0,015), qui ne l'est plus en réalisant une analyse par régression logistique.

12.4 Troubles neuro-développementaux

Ce risque a été analysé à partir des publications concernant la phénytoïne (aucune publication concernant la fosphénytoïne). Aucune observation issue des bases institutionnelles (BNPV) ou laboratoires n'est retrouvée sur ce sujet. Les publications les plus récentes et pertinentes ont été analysées.

12.4.1 QD/QI, retards de développement et troubles des apprentissages

En premier lieu, sont rapportés les résultats des études ayant évalué les Quotients de développement (QD) des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* à la carbamazépine ([Shapiro et al., 1976](#) ; [Scolnik et al., 1994](#) (et l'étude de [Rovet et al., 1995](#) pourraient se recouvrir en partie) ; [Wide et al., 2000](#) ; [Thomas et al., 2008](#) ; [Meador et al., 2009](#) ; [Bromley et al., 2010](#)) et des QI d'enfants d'âge scolaire exposés *in utero* à la phénytoïne ([Shapiro et al., 1976](#) ; [Wide et al., 2002](#) ; [Adab et al., 2004](#) ; [Thomas et al., 2007](#) ; [Titze et al., 2008](#) ; [Meador et al., 2012](#) ; [Meador et al., 2013](#) ; [Gopinath et al., 2015](#) ; [Baker et al., 2015](#)) ainsi que les données issues des méta-analyses disponibles ([Bromley et al., 2014](#)). Il convient de noter que les données ont été collectées prospectivement dans chacune de ces études, à l'exception de l'étude publiée par [Adab et al., 2004](#). De plus, certaines de ces études ont étudié les retards de développement au travers de la catégorisation des scores de QD ou QI ([Scolnik et al., 1994](#) ; [Thomas et al., 2008](#) ; [Meador et al., 2009](#) ; [Meador et al., 2013](#)), des troubles des apprentissages ou des acquisitions ([Dean et al., 2002](#) ; [Forsberg et al., 2011](#) ; [Baker et al., 2015](#)).

Dans l'étude de cohorte prospective basée sur les données du projet coopératif périnatal « *Collaborative perinatal project* » conduit aux États-Unis et portant sur 50 282 couples mères/enfants, [Shapiro et al., 1976](#) ont évalué le développement moteur et mental d'enfants âgés de 8 mois et le QI d'enfants âgés de 4 ans. Après ajustement sur l'ethnicité, le statut socio-économique et l'hôpital de naissance, les auteurs ne mettent pas évidence de différence de QD ni de QI chez les enfants exposés à la phénytoïne (n = 40 à 8 mois ; n = 35 à 4 ans) et ceux exposés aux autres traitements (phénytoïne ou phénytoïne + phénobarbital) ou sans traitement. Néanmoins, les auteurs mentionnent que les scores obtenus pour les enfants nés de mères épileptiques sont inférieurs à ceux des autres enfants (aucune analyse statistique n'étant fournie).

[Vanoverloop et al., 1992](#). Etude à partir d'une cohorte de patientes ayant accouché à Boston entre janvier 1973 et février 1975. Trente neuf enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont été identifiés, dont les parents ont été recontactés par questionnaire (enfants âgés de 4 à 8 ans, 20 inclus, versus un groupe d'enfants témoins (n=98). Les 20 enfants avaient été exposés pour 5 à la phénytoïne seule, 15 à la phénytoïne + phénobarbital, 18 d'entre eux pendant toute la grossesse. Aucun ne présentait de retard mental mais la comparaison avec les témoins montrait une diminution des fonctions intellectuelles, pas toujours de façon significative. Leur analyse est toutefois difficile à comprendre au plan méthodologique.

[Scolnik et al., 1994](#). Etude prospective comparant le développement psychomoteur à partir de 18 mois de 34 enfants exposés *in utero* à la phénytoïne en monothérapie (1 de mère non épileptique) et de 34 enfants nés de mères non épileptiques appariés sur l'âge maternel (± 4 ans), la gravidité (± 1), la parité (± 1) et le statut socio-économique (± 2 points sur l'échelle d'Hollingshead et Redlich). Les participantes ont été recrutées dans plusieurs centres de l'Ontario (Canada) entre 1987 et 1992, dont le centre d'informations sur la tératogénicité

Motherisk. Les enfants ont été évalués par un spécialiste en aveugle (quant au statut de la maladie et du traitement), grâce aux tests suivants :

- Bayley scales of infant development pour les enfants de 18 à 30 mois (n = 21 phénytoïne)
- Mc Carty scales pour les enfants plus âgés (n = 13 phénytoïne).

Toutes les expositions aux antiépileptiques ont eu lieu au 1^{er} trimestre de grossesse et ont majoritairement été poursuivies pendant toute la grossesse (n = 30 pour la carbamazépine ; n = 29 pour la phénytoïne). Les QI maternels sont comparables entre les groupes exposés et leurs groupes contrôles.

Les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont un QI global inférieur aux témoins (de 10 points), de même pour les tests verbaux. De plus, une fréquence accrue de retard (QI $\leq$ 84) est rapportée dans le groupe phénytoïne (7/34 ; 21 %) par rapport aux contrôles (1/34 ; 3 %), soit un RR = 7 (2,5 – 12,2). Une analyse multivariée montre que le QI maternel, le statut socio-économique maternel et l'âge de la mère ne contribuent pas au QI retrouvé dans le groupe phénytoïne. Il est également rapporté que les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont des résultats statistiquement inférieurs aux tests du langage (Reynell), que ce soit en expression ou en compréhension à ceux de leur groupe contrôle. A noter que l'étude conduite par la même équipe, sur une période élargie (1984 – 1992) mais uniquement sur le centre Motherisk aboutit à des résultats similaires (Rovet *et al.*, 1995).

Wide *et al.*, 2000. Etude prospective conduite dans un hôpital de Stockholm a comparé le développement psychomoteur d'enfants nés entre 1985 et 1995 de mères épileptiques, à un groupe contrôle constitué d'enfants nés dans le même hôpital (à 2 jours d'écart du groupe traité), appariés sur l'âge gestationnel, le mode de délivrance et le sexe. Le développement psychomoteur a été évalué par un spécialiste chez 81 enfants premier nés, grâce au test de Griffiths, en aveugle quant à l'exposition aux antiépileptiques. Chez les enfants âgés de 9 mois, les auteurs ne rapportent pas de différence significative entre les 21 enfants exposés à la phénytoïne (score global de 346 (307 – 285)) et les non exposés (score global de 335 (307- 396)) ni entre les sous-groupes de traitement (carbamazépine, phénytoïne, ou autres antiépileptiques en monothérapie). Les auteurs attribuent cette conclusion au "petit âge" des enfants. Wide *et al.*, 2002 ont publié les résultats du suivi longitudinal du développement psychomoteur de ces enfants à l'âge de 4,5 - 5 ans. Dans le cadre de ce suivi, 67 enfants de mères épileptiques traitées et de 66 enfants de mères non épileptiques (groupe contrôle) ont été évalués (parmi les 147 enfants éligibles). Les enfants exposés *in utero* ont été majoritairement exposés en monothérapie et à faible doses, parmi lesquels 16 ont été exposés à la phénytoïne. Une différence significative de niveau d'éducation maternel est observée entre les exposés et les non exposés, aucun ajustement sur les paramètres maternels n'étant réalisé *a posteriori*. L'évaluation est réalisée à l'aide du test de Griffiths, en aveugle pour ce qui est de l'exposition, à un âge moyen de 59 mois. Une différence non significative est retrouvée pour le score global du test entre exposés et non exposés. Une diminution significative du score locomoteur est rapportée pour les enfants exposés à la phénytoïne (n = 15 ; 98 *versus* 106). Les doses moyennes de phénytoïne sont égales à 253 mg/j (75 – 450 mg/j).

Dean *et al.*, 2002. L'étude repose sur le recrutement de femmes traitées par antiépileptiques entre 1976 et 2000. Le recrutement a été fait de manière rétrospective. Deux cent cinquante-huit femmes répondaient aux critères d'inclusion et 149 ont accepté de participer à l'étude, pour un total de 293 enfants dont la santé et le neurodéveloppement ont été évalués (âgés de 2 jours à 39 ans, moyenne à 9 ans). Dans cette étude, il est montré que le développement (du langage et/ou de la motricité) était significativement retardé (32% (8/25) *versus* 10,5% (4/38)) chez les enfants exposés à un antiépileptique (n = 255) *versus* les enfants de mères épileptiques non traitées (n = 38). L'analyse montrait que la monothérapie par phénytoïne était significativement associée à un retard de développement au même titre que l'acide valproïque, la carbamazépine et la polythérapie. L'impact sur le langage n'était pas retrouvé avec la phénytoïne. 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). En ce qui concerne les troubles du spectre autistique, on retrouvait quelques cas dans la cohorte qui n'était pas en relation avec la prise de phénytoïne, si ce n'est dans le cadre d'une polythérapie. A noter que cette étude ne tient pas compte des paramètres maternels.

L'étude rétrospective conduite chez des femmes épileptiques ayant consulté dans des cliniques de la région de Manchester et Liverpool entre 1989 et 1999 a examiné les enfants, à un âge compris entre 6 et 16 ans, en aveugle du traitement et selon un test de QI validé (*Wechsler Intelligence Test*) (Adab *et al.*, 2004). Il est à noter que les QI maternels ne diffèrent pas entre les types d'épilepsie et les groupes de traitement. Les auteurs ne mettent pas en évidence de diminution statistiquement significative du QI global, du QI verbal et du QI de performance chez les enfants exposés à la phénytoïne (n = 21) par rapport aux enfants non exposés (n = 80).

Dans l'étude conduite à partir du Registre Epilepsie et Grossesse Kerala (Inde), le développement des enfants nés de mères épileptiques sur la période 1988 – 2004 a été évalué par un spécialiste, en aveugle grâce à des tests adaptés mais non standardisés au-delà de l'étude (*Developmental Assessment Scale for Indian Infants*

ou *Malin's Intelligence Scale for Indian Children* (adaptation indienne du Wechsler Intelligence Scale for Children) ou *Wechsler Intelligence Scale for Children* (traduit de l'anglais) suivant l'âge des enfants) (Thomas et al., 2007 ; Thomas et al., 2008 ; Gopinath et al., 2015). L'étude inclut des enfants nés de mères épileptiques non traitées, traitées par phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, valproate ou d'autres monothérapies antiépileptiques. Vers l'âge d'un an (âge moyen de 15,3 mois $\pm$ 4,4 mois), le score moyen du QDmoteur chez les 29 enfants exposés *in utero* à la phénytoïne est de 90,3 (77,3-103,3) et de 100 (91,6-108,4) pour le QDmoteur. De surcroît, les enfants exposés à la phénytoïne ont un QDmoteur statistiquement plus élevé que les enfants exposés *in utero* au valproate (100 (91,6-108,4) versus 86,1 (79,3 - 92,9)). Le pourcentage d'enfants ayant un retard de développement cognitif (QDcognitif < 84) diffère de manière non statistiquement significative ($p = 0,329$) suivant l'antiépileptique considéré (valproate (40,8 %), phénytoïne (37,9 %), carbamazépine (29,7 %) et phénobarbital (26,8 %)). Le type de traitement est associé significativement ($p = 0,049$) au pourcentage de retard moteur (QDmoteur < 84), avec des fréquences de 38 %, 31 %, 17,9 % et 17,1 %, respectivement pour le valproate, la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital. Lors de l'examen à l'âge de 6 ans (moyenne 6,4 $\pm$ 0,47 ans), les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative entre les scores de QI global et aux tests de langage entre les enfants exposés à la phénytoïne ($n = 5$) par rapport aux expositions aux autres monothérapies (phénobarbital, phénytoïne, valproate ou autres monothérapies antiépileptiques). Lors du suivi longitudinal effectué chez des enfants âgés de 10-12 ans (âge moyen 11,4 $\pm$ 0,6 ans), les auteurs ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative de QI global chez les enfants exposés prénatalement à la phénytoïne ($n = 11$) par rapport au groupe contrôle composé d'enfants exposés aux antiépileptiques autres que celui considéré (82,6 (13,5) versus 80,7 (13,7)). La posologie moyenne des femmes traitées par phénytoïne seule ($n = 11$) est de 250 $\pm$ 102 mg/j. A noter que cette étude ne prend pas en compte les paramètres maternels pertinents.

L'étude prospective allemande, ayant recruté des femmes ayant accouché entre 1976 et 1984 dans 5 cliniques de Berlin, compare les QI global, verbal et non verbal de 24 enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (en mono et polythérapie) à ceux de 49 enfants nés de mères non épileptiques (groupe contrôle) (Titze et al., 2008). Les enfants du groupe contrôle ont été appariés sur le statut socio-économique, le tabagisme au cours du 3^{ème} trimestre, l'âge maternel, la parité et le nombre d'antécédents d'avortements. L'âge moyen des enfants inclus à l'étude est de 14 ans et 2 mois (âge compris entre 10 et 20 ans). Après ajustement sur le statut socio-économique et par comparaison au groupe contrôle, les auteurs rapportent des scores de QI (global et non verbal) statistiquement inférieurs chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne, mais en incluant les expositions en mono et polythérapie, ce qui rend difficile l'interprétation concernant le rôle de la phénytoïne.

Bromley et al., 2010 et Baker et al., 2015 : Etude prospective multicentrique longitudinale conduite par le « *Liverpool and Manchester neurodevelopment group* », réalisant un suivi longitudinal des enfants nés de mères épileptiques recrutées dans 11 hôpitaux dans la région de Liverpool et Manchester, jusqu'à l'âge de 6 ans. Les examens ont été réalisés en aveugle (quant à l'exposition de l'enfant), selon des échelles validées (*Griffiths mental development scales* ou *Differential ability scales* suivant l'âge des enfants). 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. Parmi le groupe « autre monothérapie », les expositions suivantes sont rapportées : phénytoïne ($n = 7$ ou 8 suivant l'âge des enfants lors du suivi) ; topiramate ($n = 2$) ; gabapentine ($n = 2$) ; vigabatrin ($n = 1$) et oxcarbazépine ($n = 1$). Par rapport au groupe contrôle non épileptique, une diminution statistiquement significative de QD ($p = 0,033$), excès de risque de retard chez les enfants d'âge pré-scolaire (QD < 84 ; $p = 0,007$) et un recours accru en soutien scolaire à l'âge de 6 ans ($n = 5/14$ (35,7 %) ; OR = 23,1 (5,4 – 98,6)) sont notés de ce groupe, sans précision individuelle sur les antiépileptiques concernés. A noter qu'à l'âge de 6 ans, la différence de QI des enfants de ce groupe n'est pas statistiquement significative par rapport au groupe contrôle.

Meador et al., 2009 ; Meador et al., 2012 ; Meador et al., 2013 : Etude NEAD (Neurodéveloppemental Effect of Anti-epileptic Drugs) prospective, observationnelle, multicentrique, menée aux Etats-Unis et en Angleterre entre 1999 et 2004 qui a permis l'inclusion de 305 femmes avec épilepsie et traitées en monothérapie et 311 enfants, suivis jusqu'à l'âge de 6 ans pour 224 d'entre eux. Le QD/QI a été évalué en aveugle (quant à l'exposition de l'enfant), selon des échelles validées (*Bayley Scales of Infant Development* ou *Differential ability scales* selon l'âge des enfants), 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. En outre, les résultats ont été standardisés sur l'âge des enfants. Cette étude a permis de démontrer la toxicité neuro-développementale du valproate de sodium et d'établir la comparaison avec la carbamazépine, lamotrigine et phénytoïne. Le QD/QI des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne seule a été évalué et suivi longitudinalement aux âges de 2 ans ($n = 42$) ; 3 ans ($n = 48$) ; 4,5 ans ($n = 43$) et 6 ans ($n = 40$). A l'âge de 2 ans, les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont un QD global moyen identique à celui des enfants exposés à la lamotrigine, de 2 points supérieurs à celui des enfants exposés à la carbamazépine et supérieur de 7 points à celui des enfants exposés *in utero* au valproate (aucune analyse statistique réalisée). A l'âge de 3 ans, le QD global des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne est statistiquement supérieur à

celui des enfants exposés *in utero* au valproate (d'environ 7 points de QI global) et non statistiquement différent de celui des enfants exposés *in utero* aux autres antiépileptiques étudiés (lamotrigine et carbamazépine). De plus, à l'âge de 3 ans, le QI verbal des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne semble inférieur à leur QI non verbal (96 (91 - 101) *versus* 102 (97 - 107)) mais est de 12 points supérieurs à celui des enfants exposés *in utero* au valproate (aucune analyse statistique réalisée). Le QI à 6 ans est inférieur (de 10 points en moyenne) pour l'acide valproïque alors qu'il est comparable entre carbamazépine, lamotrigine et phénytoïne (autour de 105-108 en moyenne). En effet, lors du suivi à 4,5 ans et 6 ans, 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. Les enfants exposition *in utero* à la phénytoïne ont un QI global statistiquement supérieur à ceux des enfants exposés *in utero* au valproate (p = 0,0156 à 4,5 ans et p = 0,0004 à 6 ans). Il convient de noter qu'à l'âge de 6 ans, le QI verbal observés à 3 ans chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne n'est plus inférieur au QI non verbal (106 (102 - 109) *versus* 106 (103 - 109)) et est statistiquement supérieur, de 9 points supérieurs à celui des enfants exposés *in utero* au valproate.

Dans cette étude, 31 % des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 18) présentent un QD/QI < 85 (à l'âge de 2-3 ans) ce qui est statistiquement différent des fréquences rapportées chez les enfants exposés *in utero* aux autres monothérapies considérées (fréquence inférieure à celle observée avec le valproate (37 %), mais supérieure à celle observée avec la carbamazépine (20 %) et la lamotrigine (12 %) (Meador *et al.*, 2009). Si cette étude tient compte des paramètres pertinents (âge maternel, le QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation préconceptionnelle en acide folique), ce résultat n'est pas retrouvé en considérant uniquement les enfants évalués à chaque âge, ce qui pourrait être lié à une perte de puissance statistique. Il n'est pas rapporté de différence statistique entre les antiépileptiques pour ce qui est de la survenue de QD/QI < 70. A l'âge de 6 ans, la fréquence de survenue d'enfants présentant un QI < 85 est statistiquement différente entre les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 40) et les enfants exposés *in utero* aux autres monothérapies considérées (fréquence inférieure à celle observée avec le valproate (16 %) et la carbamazépine (8 %) mais supérieure à celle observée avec la lamotrigine (5 %) ou la phénytoïne (3 %)). Aucune différence n'étant observée pour la survenue de QI < 70 (Meador *et al.*, 2013).

De même au niveau des capacités de mémoire et de verbalisation, les enfants exposés à l'acide valproïque ont des capacités inférieures à celles des enfants exposés aux autres antiépileptiques. A noter que l'index exécutif (score composite moyenne scores tour (planification), fluence verbale et attention visuelle) de la NEPSY, réalisé auprès de l'enfant) est non significativement différent entre la phénytoïne et le valproate (p = 0,28) alors qu'il est significativement plus élevé pour lamotrigine (p = 0,007) par rapport aux enfants exposés au valproate.

	Carbamazepine	Lamotrigine	Phenytoin	Valproate
Total-enrolled				
Participants	94 (30%)	100 (32%)	55 (18%)	62 (20%)
Mean IQ*	105 (102-108)	108 (105-110)	108 (104-112)	97 (94-101)
Difference	7 (3-12)	10 (6-15)	10 (5-16)	NA
p value†	0-0015	0-0003	0-0006	NA
Age-6-completers				
Participants	61 (27%)	74 (33%)	40 (18%)	49 (22%)
Mean IQ*	106 (103-109)	108 (105-111)	109 (105-113)	98 (95-102)
Difference	8 (3-13)	10 (6-15)	11 (5-16)	NA
p value†	0-0010	0-0003	0-0004	NA
Data are n (%) or n (95% CI), unless otherwise stated. IQ=intelligence quotient. NA=not applicable. *Mean IQ scores at age 6 years were adjusted for maternal IQ, dose, periconceptional folate, and gestational age at delivery; total-enrolled analysis includes imputed IQ data; unadjusted means for the total-enrolled analysis were carbamazepine 105, lamotrigine 109, phenytoin 103, and valproate 98, and unadjusted means for age-6-completers were carbamazepine 106, lamotrigine 110, phenytoin 105, and valproate 98. †p values were adjusted for three pairwise comparisons to valproate with Hochberg's correction.				
Table 2: Differences from valproate in mean IQ scores in all children in the study (n=311) and in children at 6 years of age (n=224)				

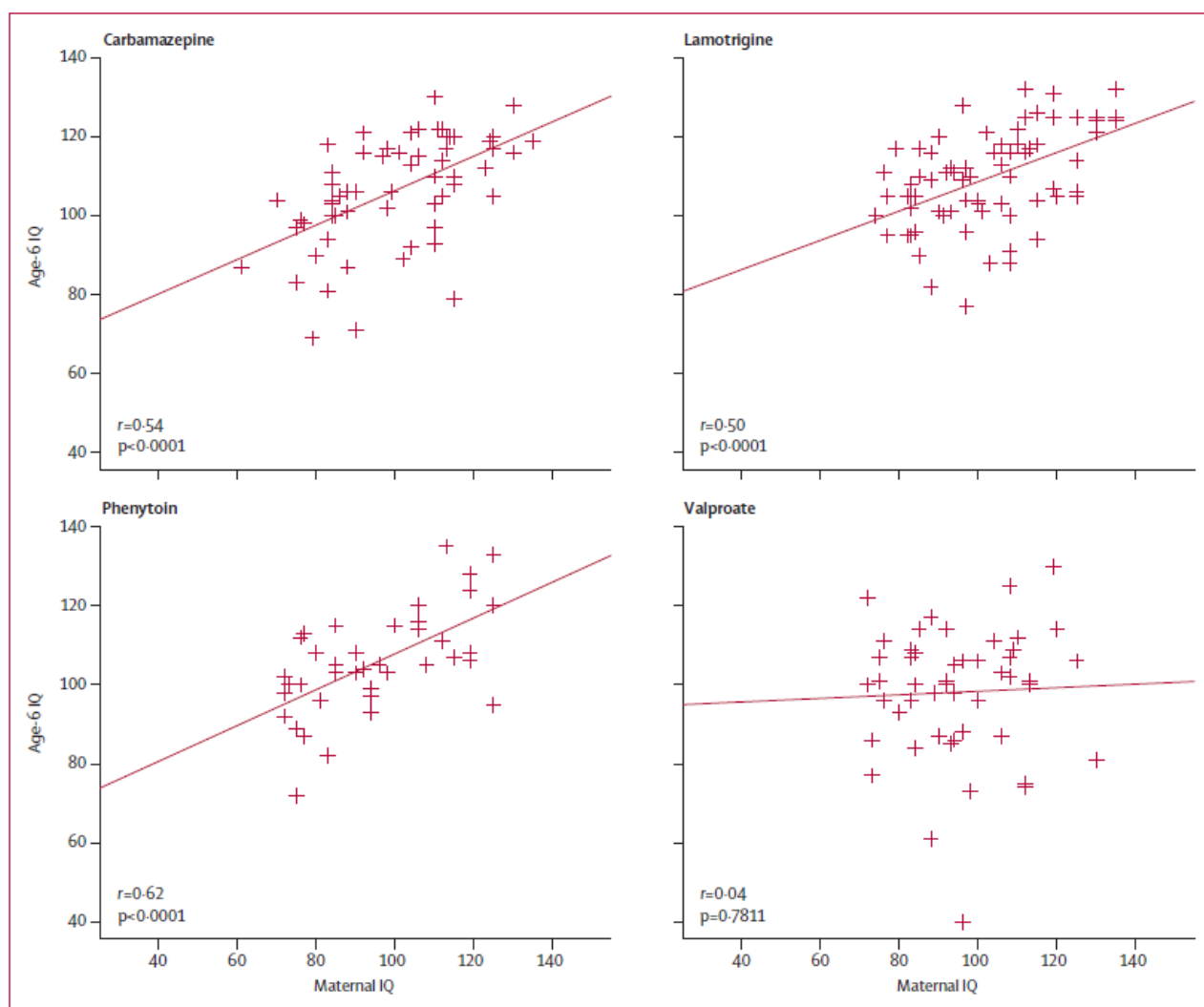


Figure 2: Relation between age-6 IQ and maternal IQ for every antiepileptic drug during pregnancy
Correlations are parametric Pearson correlations; non-parametric rank correlations were much the same. Age-6 IQ=IQ scores at 6 years of age. IQ=intelligence quotient.

[Forsberg et al., 2011](#) : Revue qui reprend les données anciennes sur la phénytoïne ([Wide, 2002](#) ; [Vanoverloop, 1992](#) ; [Scolnik, 1994](#)) qui ne montrent pas d'augmentation du retard mental chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne. Leur étude basée sur le croisement de registres populationnels suédois, sur la période 1973 – 1986, confirme ces données ([Forsberg et al., 2011](#)) et ne montre pas d'augmentation du risque d'échecs scolaires (en mathématiques, suédois et anglais) chez les 316 enfants de 16 ans exposés *in utero* en monothérapie à la phénytoïne par rapport aux 1307083 enfants nés de mères non épileptiques. A noter qu'en sport, les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont obtenu en plus faible proportion le diplôme avec excellence.

[Veiby et al., 2013](#) : Etude sur la cohorte norvégienne, qui évalue la cognition des enfants des mères de la cohorte à 18 mois de vie. On retrouve 4 expositions à la phénytoïne dans le groupe « autres expositions en monothérapie », incluant également des expositions au lévétiracetam ($n = 17$) ; topiramate ($n = 10$) ; oxcarbazépine ($n = 9$), clonazépam ($n = 7$) ; phénobarbital ($n = 4$) ; gabapentine ($n = 3$) ; primidone ($n = 1$) ; clobazam ($n = 1$) et non spécifié ($n = 2$). Aucune évaluation n'est spécifiquement réalisée ni pour le groupe « autres expositions en monothérapie », ni pour la phénytoïne.

[Meador et al., 2014](#) : Etude des troubles cognitifs chez des enfants à 6 ans, après une exposition via l'allaitement aux antiépileptiques : 43% ont été allaités sur une moyenne de 7,2 mois. Il n'est pas montré d'influence du traitement antiépileptique sur le QI de ces enfants (il s'agit des enfants de l'étude NEAD).

[Arkilo et al., 2015](#) : Etude rétrospective pilote réalisée à partir d'un questionnaire envoyé à des femmes épileptiques qui ont été enceintes entre 2006 et 2011. Soixante-deux sur 86 patientes étaient en monothérapie avec 5 fœtus exposés à la phénytoïne. Aucun retard moteur n'est noté chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne.

Parmi les deux études ayant investigué la relation dose-effet, aucune n'en identifie. Néanmoins, les données disponibles sont insuffisantes pour conclure.

▪ **Revue de la littérature – Méta-analyse**

[Inoyama et al., 2015](#) : Revue sur l'évolution cognitive des enfants exposés de façon prénatale aux antiépileptiques. Sont reprises des études animales pour lesquelles il est montré que la prise de phénytoïne pendant les jours 7 à 18 de la gestation conduit chez les rats à un trouble de l'apprentissage, une hyperactivité et des troubles de la mémoire notamment spatiale. Sur une exposition pendant la lactation et en post-natal *via* l'allaitement, il est montré que les rats présentent des troubles de l'apprentissage vraisemblablement en lien avec une altération du développement hippocampique. Chez le singe, l'exposition *in utero* à la phénytoïne augmente l'hyperexcitabilité pendant les tests de reconnaissance, avec notamment des comportements de combats, morsures, pleurs inconsolables et inattention, qui ne sont pas retrouvés avec la carbamazépine. Au niveau cellulaire, il est montré que la phénytoïne augmente l'apoptose selon un effet dose/dépendant et reposant sur une altération des voies de survie cellulaire. L'apoptose cellulaire a lieu notamment au niveau du noyau accumbens. Une potentialisation des effets est observée lorsque la phénytoïne est associée avec la carbamazépine et au topiramate. Lorsque les souris sont exposées de façon post-natale à la phénytoïne, il est montré une immaturité au niveau des cellules de Purkinje et au niveau du gyrus denté qui va impacter sur le contrôle moteur mais également sur les processus cognitifs. Toutes ces données expérimentales concordent dans le sens d'un effet potentiellement délétère de la phénytoïne sur le neurodéveloppement après exposition *in utero* ou précocement en post natal.

[Vellez juiz et al., 2015](#) : Revue qui reprend entre autres les données animales sur les AED en général avec notamment le fait que l'altération de l'apoptose et de la synaptogénèse peut conduire aux troubles cognitifs et de comportements, notamment par les voies glutamatergique et GABAergique. Il est également fait état d'une potentialisation de ces effets lorsque les antiépileptiques sont associés entre eux, avec pour certains un effet dose/dépendant. Au niveau clinique, les auteurs relèvent à partir d'une publication sur l'étude NEAD ([Cohen et al., 2013](#)) une altération du comportement adaptatif des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (estimation déclarative faite par les parents et l'enseignant) qu'on retrouve également avec l'acide valproïque.

[Bromley et al., 2014](#) : Revue sur les évolutions neuro-développementales des enfants exposés *in utero* pendant la grossesse, réalisée pour la Cochrane Database. Les méta-analyses conduites [Bromley et al., 2014](#) ont été effectuées en incluant les études prospectives contrôlées en cohortes, les études de cohortes exposées dans les registres de grossesses et les essais contrôlés randomisés, publiés avant mai 2014. La revue bibliographique a permis d'identifier 28 études : 22 études de cohortes prospectives, ainsi que six études de registres, avec une qualité variable. A noter que 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. Dans cette méta-analyse, 5 études retenues ont étudié les conséquences cognitives des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne en monothérapie *versus* une population témoin. Celle de [Rovet en 1995](#) sur 20 enfants exposés *versus* 44 enfants de mères non exposées, non épileptiques, ne montrait pas de différence sur le développement. De même [Wide en 2002](#) ne montrait pas de différence à 9 mois de vie chez 21 enfants exposés à la phénytoïne *versus* des enfants témoins (mères non épileptiques). Ces données ont été confirmées à 4 ans. [Thomas en 2008](#), dans une étude sur 29 enfants exposés *in utero* à la phénytoïne *versus* des enfants de femmes épileptiques non traitées ne montrait pas d'anomalie du développement neurologique. Par ailleurs, deux études sur le QI n'ont pas réussi à distinguer la phénytoïne dans leurs analyses. Sur les troubles du spectre autistique, aucune étude n'a été identifiée. Sur les capacités cognitives, la phénytoïne *in utero* aurait conduit à une pauvreté de langage plus marquée chez les enfants exposés ([Rovet et al., 1995](#)). [Arumolzhi en 2006](#) rapporte une capacité à s'asseoir retardée chez 18 enfants exposés à la phénytoïne *versus* les 30 enfants du groupe contrôle. [Wide et al., 2002](#) a montré un développement moteur retardé chez 15 enfants exposés *in utero* à la phénytoïne et âgés de 4 à 5 ans. La comparaison avec des enfants exposés à la carbamazépine ne montre pas de différence au niveau du QD et du QI par rapport aux groupes non exposés (avec ou sans épilepsie) ou exposés à la carbamazépine. En effet, en comparant entre les antiépileptiques, il ressort 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). 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). Il est montré que le QI et le quotient développemental des enfants est plus important lorsqu'ils ont été exposés au phénytoïne qu'à l'acide valproïque. En effet, 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 <0,0001).

[Bromley et al, 2016](#) : Revue sur le risque de troubles du neurodéveloppement associés à l'exposition *in utero* aux traitements antiépileptiques. Les données sur la phénytoïne sont reprises, qui concluent à partir des données des études retrouvées que le neurodéveloppement des enfants exposés à la phénytoïne ne semble pas affecté par la prise de phénytoïne et qu'il est comparable à celui des enfants témoins (enfants de mères épileptiques non traités le plus souvent). Néanmoins, ces études concernent des effectifs de petite taille (entre 20 et 30 enfants). De même, le QI des enfants scolarisés exposés à la phénytoïne *in utero* semble être comparable à celui retrouvé chez les enfants témoins. Cette revue reprend ensuite la méta analyse de Bromley en 2014 pour la Cochrane database et les résultats de l'étude NEAD publiée par Meador en 2013 (voir ensuite). Sur des aspects cognitifs plus spécifiques, les études sont plus rares : quelques-unes montrent une pauvreté du langage et un retard moteur ([Rovet et al., 1995](#) ; [Arulmozhi, 2006](#)) mais la méta-analyse de 2014 réalisée par Bromley ne confirme pas ces constats. Une relation dose/effet n'a pas été démontrée entre phénytoïne *in utero* et le risque de troubles neuro-développementaux (langage, aptitudes motrices et QI).

Tableau 38 : Résumé des études portant sur les quotients de développement et intellectuels des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
ETUDES PROSPECTIVES												
Wide <i>et al.</i> , 2000	Suède (1985 - 1995) (Prospectif)	QD	9 mois	Test de Griffiths	21	Score = 346 (307 – 385)	Non épileptique non traitée	35	Score = 335 (307- 396)	Pas de différence SS	Groupe contrôle apparié sur le lieu et la date de naissance, l'âge gestationnel, le mode de délivrance et le sexe.	Pas de prise en compte des paramètres maternels. Dose moyenne : 274 mg/j (75 – 450 mg/j)
	Evaluation en aveugle					Carbamazépine	35	Score = 350 (324 – 435)				
Shapiro <i>et al.</i> , 1976 Collaborative perinatal project	USA (Prospectif) Cohorte	QD	8 mois		40	- QDmoteur = 32,9 ± 0,8 - QDcognitif = 78,7 ± 1,1	Phénobarbital	35	QDmoteur = 32,3 ± 0,9 QDcognitif = 78,6 ± 1,2	Pas de différence SS	Ethnicité, statut socio-économique et hôpital de naissance	
							Phénytoïne + phénobarbital	107	- QDmoteur = 32,2 ± 0,5 - QDcognitif = 78,1 ± 0,7	Pas de différence SS		
							Epileptique non traitée	35	- QDmoteur = 33,7 ± 0,9 - QDcognitif = 78,5 ± 1,2	Pas de différence SS		
		QI	4 ans		35	91,1 ± 2,7	Phénobarbital	27	96,4 ± 3,1	Pas de différence SS		
Bromley <i>et al.</i> , 2010 Liverpool and Manchester Neurodevelopmental	Royaume Uni (2000 - 2006) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD	Moyenne : 10 mois (4 mois - 2 ans)	Griffiths mental development scales	13 autres monothérapies (dont 7 phénytoïne)		Non épileptique non traitée	230	QD = 100 (98,9 – 102,1)	Diminution statistiquement significative de QD (p = 0,033) et excès de risque de retard chez les enfants d'âge pré-	QI maternel, statut socio-économique et âge gestationnel	Groupe autre monothérapie : phénytoïne (n = 7), topiramate (n = 2) ; gabapentine (n = 2) ; vigabatrin (n = 1) et oxcarbazépine (n = 1). Pas d'analyse individuelle sur les antiépileptiques concernés.
							Epileptique non traitée	27	QD = 104 (100,5 – 107,6)			
							Valproate	42	QD = 92 (87,2–96,4)			

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Facteurs d'ajustement	Commentaire	
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			Estimation de risque
ment group							Lamotrigine	34	QD = 99 (94,2–103,2)	scolaire (QD < 84 ; p = 0,007) mais pas d'analyse individuelle sur les antiépileptiques concernés.		
Thomas <i>et al.</i> , 2008	Inde (1988 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QD (cognitif, moteur)	1 an (moy : 15,3 ± 4,4 mois)	Developmental Assessment Scale for Indian Infants (adaptation indienne du test Bayley Scale of Infant Development)	29	QDmental = 90,3 (77,3-103,3) QDmotor = 100 (91,6-108,4)	Epileptique non traitée	32	QDmental = 92,3 (81,4 – 103,2) QDmotor = 94,7 (84,9 – 104,5)	Pas de différence SS		Pas de prise en compte des paramètres maternels. Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ?
							Valproate	71	QDmental = 86,9 (79,1 – 94,7) QDmotor = 86,1 (79,3 – 92,9)	Différence NS (p = 0,08) Différence SS		
Scolnic <i>et al.</i> , 1994	Canada (1987 - 1992) (Prospectif)	QI	> 18 mois	- Bayley scales of infant development (18 à 30 mois) (n = 21) - Mc Carty scales pour les enfants plus âgés (n = 13)	34	QI = 103,1 ± 25,2 Reynell verbal comprehension = 0,2 ± 1,6 Reynell expressive language = - 0,47 ± 1,2	Non épileptique non traitée	34	QI = 113,4 ± 13,1 Reynell verbal comprehension = 1,1 ± 0,95 Reynell expressive language = 0,2 ± 0,96	Diminution SS du QI global. Diminution SS des compétences linguistiques	Contrôles appariés sur l'âge maternel (± 4 ans), la gravidité (± 1), la parité (± 1) et le statut socio-économique (± 2 points sur l'échelle d'Hollingshead et Redlich). QI maternels comparables entre les groupes exposés et leurs groupes contrôles.	A noter que l'étude conduite par la même équipe, sur une période élargie (1984 – 1992) mais uniquement sur le centre Motherisk aboutit à des résultats similaires (Rovet <i>et al.</i> , 1995).

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Facteurs d'ajustement	Commentaire	
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			Estimation de risque
Meador <i>et al.</i> , 2013	Royaume-Uni et USA (1999 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI	6 ans	Differential ability scales	40	QI = 109 (105 - 113)	Valproate	49	QI = 98 (95 - 102)	Différence SS de QIglobal (p = 0,0004) QInv: différence NS	Age maternel, le QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation préconceptionnelle en acide folique.	- QI verbal : Retard des enfants exposés <i>in utero</i> à la carbamazépine apparaît moindre qu'à l'âge de 3 ans
						QIv = 106 (102 - 109)			QIv = 97 (94 - 100)			
						QInv = 106 (103 - 109)	Lamotrigine		QI = 108 (105 - 111)			
							Carbamazépine		QI = 106 (103 - 109)	Pas de différence SS de QI global		
Thomas <i>et al.</i> , 2007	Inde (1988 - 2004) (Prospectif) Evaluation en aveugle	QI verbal, QI performance, QI global	6 ans (moy : 6,4 ± 0,47 ans)	- Malin's Intelligence Scale for Indian Children (adaptation indienne du Wechsler Intelligence Scale for Children)	5	QI = 97,8 (9,9)	Non épileptique non traitée	201	QI = 93,0 (14,4)	Pas d'analyse statistique (mais pas de différence SS d'après Bromley <i>et al.</i> , 2014)	Appariés sur l'âge et niveau d'études maternels comparable	Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ?
							Epileptique non traitée	4	QI = 86,8 (22,4)	Pas d'analyse statistique (mais pas de différence SS d'après Bromley <i>et al.</i> , 2014)		Pas de prise en compte des paramètres maternels. Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ? (- Test du langage (Malayalam test développé par les auteurs))
							Exposé aux autres monothérapies		/	Pas de différence SS		

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Facteurs d'ajustement	Commentaire	
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			Estimation de risque
Gopinath <i>et al.</i> , 2015	Inde (1998 - 2001) (Prospectif)	QI global	10-12 ans (moy : 11,4 ± 0,6 ans)	Traduction du Wechsler Intelligence Scale for Children	11	QI = 82,6 (13,5)	Exposé aux autres monothérapies	100	QI = 80,7 (13,7)	Pas de différence SS		Pas de prise en compte des paramètres maternels. Tests utilisés adaptés de tests validés, mais validation ? standardisation ? Dose moyenne : 250 ± 102 mg/j
Titze <i>et al.</i> , 2008 (Suivi étude de Koch <i>et al.</i> , 1999)	Allemagne (Prospectif)	QI verbal, QI performance, QI global	Age moyen : 14 ans (entre 10 et 20 ans)		24**	QI = 96,0 (14,2) QIv = 98,7 (13,8) QInv = 93,7 (15,4)	Non épileptique non traitée	49	QI = 105,4 (11) QIv = 103,1 (12,1) QInv = 106,7 (1,7)	Diminution SS du QI non verbal et global	Groupe contrôle apparié sur le statut socio-économique, le tabagisme au cours du 3ième trimestre, l'âge maternel, la parité et le nombre d'antécédents d'avortements.	Mono- et polythérapie.
ETUDE RETROSPECTIVE												
Adab <i>et al.</i> 2004 Liverpool and Manchester Neurod	Royaume Uni (2000 - 2001) (Rétrospectif)	QI verbal, QI performance, QI global	6 - 16 ans	Wechsler Intelligence Test (WISC-III)	21	QI = 97,6 (90,3 – 105,0) QIv = 98,5 (90,6 – 106,4) QIp = 97,1 (91,7 – 102,6)	Non traitée	80	QI = 89,5 (85,5 – 93,4) QIv = 90,9 (87,2 – 94,6) QIp = 90,2 (86,1 – 93,0)	Pas de différence SS	QI maternels non différents suivant les types d'épilepsie et les traitements utilisés.	Groupe contrôle constitué d'enfants nés de mères épileptiques non traitées par antiépileptiques, mais : - grossesse a précédé le diagnostic de l'épilepsie (52 %) - antécédents d'épilepsie ne

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
development group (UK)	Evaluation en aveugle						Valproate	41	QI = 87,2 (81,9 - 92,5) QIv = 83,6 (78,2 - 89,0) QIp = 94,0 (88,9 - 99,0)	Score de QIv SS supérieur à ceux valproate (p = 0,002). QIp : pas de différence SS		nécessitant plus de traitement (34 %).
META-ANALYSES												
Bromley <i>et al.</i> , 2014	Méta-analyse (jusqu'à mai 2014) Etudes prospectives	QD		Test de Bayley	20		Non épileptique non traitée	44		Aucune différence SS	Etudes incluses : German study, 1987, Rovet 1995	Différence : -0.12 [-7.54, 7.30]
		QD		Test de Bayley	29		Epileptique non traitée	32		Aucune différence SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2008	Différence : -2.00 [-18.26, 14.26]
		QD		Test de Bayley	38		LTG	57		Aucune différence SS	Etude incluse : Meador <i>et al.</i> , 2009	Différence : -7.00 [-14.48, 0.48]
		QD		Test de Bayley	87		CBZ	172		Aucune différence SS	Etudes incluses : German study ; Rovet 1995 ; Thomas <i>et al.</i> , 2008 ; Meador <i>et al.</i> , 2009	CBZ <i>versus</i> PHE Différence : 3,02 [-2,41 ; 8,46]
		QD		Test de Bayley	80		VPA	108		Différence SS	Etudes incluses : German study ; Thomas <i>et al.</i> , 2008 ; Meador <i>et al.</i> , 2009	Différence : 7.04 [0.44, 13.65]
		QD		Test de Bayley	29		PB	41		Aucune différence SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2008	Différence : 0.0 [-14.03, 14.03]
		QI			5		Non épileptique	201		Aucune différence	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2007	Différence : 4.80 [-4.10, 13.70]

Etude	Méthodologie	Paramètre étudié	Age des enfants	Tests utilisés	Population cible		Population contrôle			Estimation de risque	Facteurs d'ajustement	Commentaire
					Nb de grossesses	QI/QD	Type	Nb de grossesses	QI/QD			
							non traitée			SS		
		QI			5		Epileptique non traitée	4		Aucune différence SS	Etude incluse : Thomas <i>et al.</i> , 2007	Différence : 11.00 [-12.60, 34.60]
		QI			40		LTG	74		Aucune différence SS	Etude incluse : Meador <i>et al.</i> , 2013	Différence : 1.00 [-3.87, 5.87]
		QI			45		CBZ	75		Aucune différence SS	Etudes incluses : Thomas <i>al.</i> , 2007 ; Meador <i>et al.</i> , 2013	CBZ <i>versus</i> PHE Différence : - 3,30 [-7,91 ; 1,30]
		QI			45		VPA	61		Différence SS	Etudes incluses : Thomas <i>et al.</i> , 2007 ; Meador <i>et al.</i> , 2013	Différence : 9.25 [4.78, 13.72]
		QI			5		PB	14		Aucune différence SS	Etude incluse : Thomas <i>al.</i> , 2007 ;	Différence : 11.60 [1.18, 22.02]

NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs)

12.4.2 Troubles du comportement

A partir de l'étude rétrospective conduite à la Clinique régionale spécialisée dans l'épilepsie (*Mersey Regional Epilepsy Clinic*), à 2 cliniques de Manchester (*Epilepsy clinic at the Manchester Royal Infirmary* et *antenal clinic at St Mary's Hospital*), [Vinten et al., 2009](#) ont évalué le comportement socioadaptatif chez les enfants de 6 ans et plus. L'échelle d'évaluation du comportement socioadaptatif de Vineland a été complétée pour 242 enfants de plus de 6 ans. Après ajustement sur le QI maternel et de l'enfant, les auteurs montrent que les enfants des mères exposées aux antiépileptiques pendant la grossesse ont des scores significativement différents dans les domaines « autonomie dans la vie quotidienne » ($p = 0,009$) et « socialisation » ($p = 0,006$). Les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne en monothérapie ($n = 20$) ont des scores de l'ordre de ceux obtenus chez les enfants non exposés ($n = 80$), tandis que les enfants exposés *in utero* au valproate (en monothérapie ou en polythérapie) sont ceux qui ont les scores les plus faibles dans ces 2 domaines. L'analyse multivariée conduite pour les 3 sous domaines étudiés et le score global de l'échelle de Vineland met en évidence que seule l'exposition au valproate est un des facteurs prédictifs de l'« autonomie dans la vie quotidienne » et du score globale. L'exposition à la phénytoïne n'est pas significativement associée aux sous scores et au score global de la Vineland dans l'analyse multivariée.

S'agissant de l'indice de stress parental, 182 questionnaires ont été complétés, dont 92 pour des enfants exposés en monothérapie (36 au valproate, 43 à la carbamazépine et 13 à la phénytoïne), 38 pour des enfants exposés en polythérapie et 52 pour des enfants non exposés aux antiépileptiques. Après ajustement sur le QI de l'enfant, et après régression multiple, seul le valproate est un facteur prédicteur du score global de l'échelle de stress parental. A noter que le comportement est uniquement étudié *via* les parents et non *via* les professeurs ou l'enfant lui-même.

[Bromley et al., 2008](#). Etude prospective conduite chez les enfants nés de mères épileptiques recrutées entre 2000 – 2006 dans des hôpitaux dans la région de Liverpool et Manchester (Liverpool Manchester neurodevelopmental group). Sur la période d'étude, 620 femmes ont été recrutées, soit 632 enfants nés vivants et évalués à 1, 3 et 6 ans. Parmi ces enfants, 296 sont nés de mères épileptiques, dont 249 ont été traitées par antiépileptique en début de grossesse. Les expositions sont les suivantes :

- 64 enfants exposés au valproate en monothérapie,
- 76 enfants exposés à la carbamazépine en monothérapie,
- 44 enfants exposés à la lamotrigine en monothérapie,
- 14 enfants exposés à un autre antiépileptique en monothérapie,
- 51 enfants exposés à une polythérapie,
- 47 enfants nés de mères épileptiques, non exposés à un antiépileptique,
- 336 enfants nés de mères non épileptiques, non exposés aux antiépileptiques.

Un trouble envahissant du développement (TED) a été diagnostiqué chez 9 des 632 enfants inclus dans l'étude. Un trouble envahissant du développement non spécifié (TED nos) selon les critères du DSM-IV a été rapporté chez un autre enfant. Ainsi, une incidence de 1,6 % de TSA est rapportée dans cette cohorte (10/632). Parmi les 10 enfants présentant un TSA, 3 appartiennent au groupe contrôle non épileptique non exposé (3/336 soit 0,9 %) et 7 ont été exposés *in utero* à un antiépileptique (7/249 soit 2,8 % du groupe exposé), dont 4 exposés au valproate en monothérapie (4/64 soit 6,3 %), 1 exposé à la phénytoïne en monothérapie (1/9 soit 11 %), 1 exposé à la lamotrigine en monothérapie (1/44 soit 2%) et un co-exposé à la lamotrigine et au valproate (1/51 soit 2%). L'interview conduite auprès des parents des enfants présentant n'a pas identifiée d'antécédents familiaux de TSA. Les auteurs concluent que les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie ont une fréquence de TSA ou apparentés 7 fois supérieure à celle observée dans la population contrôle (0,9 %) et supérieure à la fréquence attendue en population générale (0,6 %). Aucune conclusion ne peut être émise concernant l'exposition *in utero* à la lamotrigine ou à la phénytoïne en monothérapie puisqu'un seul cas de TSA est rapporté dans chacun de ces groupes.

L'étude rétrospective écossaise publiée par [Dean et al., 2002](#) a investigué un ensemble de troubles du développement (autisme, TED, Asperger ou TDAH) établis sur la base des dossiers médicaux ([Dean et al., 2002](#)). Les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative de risque chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (1/25 ; 4,2 %) par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées (2/38 ; 5,2 %).

[Cohen et al., 2011](#) et [2013](#). L'étude multicentrique NEAD (*Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs*) ayant recruté au sein de 25 centres d'épilepsie au Royaume Uni et aux Etats Unis, des femmes enceintes traitées par antiépileptiques en monothérapie (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, valproate) entre octobre 1999 et février 2004 a également évalué l'aspect comportemental chez les enfants exposés *in utero* à ces substances. Cette étude longitudinale prend en compte les facteurs de confusion pertinents.

Le fonctionnement adaptatif a été évalué (à l'âge de 3 ans et à l'âge de 6 ans) par le biais du test ABAS II (Adaptive behavior assessment system) complété par les parents et les enseignants. A l'âge de 3 ans, l'analyse ne montre pas de différence statistiquement significative entre les scores moyens des 4 antiépileptiques étudiés (carbamazépine (n = 55), lamotrigine (n = 62), phénytoïne (n = 32) et valproate (n = 44)). Une relation dose effet est observée pour le valproate et la carbamazépine, après ajustement sur le QI maternel, mais n'est pas rapportée pour la lamotrigine et la phénytoïne. A l'âge de 6 ans, les scores obtenus chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 28) sont statistiquement supérieurs à ceux des enfants exposés au valproate (n = 41 ; p = 0,0014). Une relation dose effet est observée pour le valproate et la phénytoïne.

Le fonctionnement émotionnel/comportemental a été évalué par le biais du test BASC (*Behavior assessment system for children*) complété par les parents et les enseignants. L'analyse à 3 ans ne montre pas de différence de scores moyens ajustés entre les 4 antiépileptiques étudiés (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et valproate). L'étude à 6 ans à partir des questionnaires parents, rapporte que les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont une fréquence statistiquement inférieure de comportements atypiques (« atypical behaviours ») et d'inattention par rapport aux enfants exposés *in utero* au valproate. En revanche aucune différence n'est observée entre les groupes sur les différents sous scores de l'échelle pour les enseignants.

Les troubles du Déficit d'attention / hyperactivité, de type inattentif ou mixte, ont respectivement été évalués par le biais du domaine « inattention » ou des domaines « inattention » et « hyperactivité », de l'échelle BASC (*Behavior assessment system for children*). Un enfant est considéré à risque s'il présente un score supérieur d'un écart type par rapport à la moyenne. Dans l'étude à 6 ans, l'évaluation est conduite par les parents et les enseignants. D'après les résultats aux questionnaires complétés par les parents, les enfants exposés au valproate (22,2 % ; p = 0,0001) ou à la carbamazépine (17,3 % ; p = 0,004) apparaissent plus à risque d'avoir des troubles à type de Déficit d'attention / hyperactivité, par rapport à la fréquence de survenue aux Etats Unis (7%). En considérant les questionnaires complétés par les enseignants, les enfants exposés au valproate (37,9 % ; p < 0,0001) ou à la carbamazépine (23,1 % ; p = 0,0001) ou à la lamotrigine (19,44 % ; p = 0,003) sont plus à risque d'avoir des troubles à type de Déficit d'attention / hyperactivité, par rapport à la fréquence de survenue aux Etats Unis (7%). Enfin, en considérant les enfants pour lesquels le questionnaire a été complété par les parents et les enseignants, le sur-risque est uniquement rapporté pour les enfants exposés *in utero* au valproate (p = 0,0028). Il convient de noter que le pourcentage d'enfants à risque de troubles du Déficit d'attention / hyperactivité est comparé au pourcentage d'enfants ayant un trouble du Déficit d'attention / hyperactivité. De surcroît, il est important de noter que le même profil de risque est rapporté par les parents et les professeurs à savoir valproate > carbamazépine > lamotrigine > phénytoïne.

12.5 Contraception

La phénytoïne (et donc la fosphénytoïne) a un effet inducteur enzymatique puissant et peut rendre inefficace la contraception oestro-progestative ou progestative.

13 Prégabaline

13.1 Données animales (RCP du princeps)

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 (2500 et 1250 mg/kg/j).

13.2 Données pharmacocinétiques

L'ouvrage de GG. Briggs (10^{ème} édition) précise que le passage transplacentaire de la prégabaline n'est pas connu. Son faible poids moléculaire, sa faible métabolisation, sa faible liaison aux protéines plasmatiques et sa demi-vie modérément longue sont autant d'arguments en faveur d'un passage placentaire.

13.3 Risque malformatif

13.3.1 Littérature scientifique

▪ Etudes prospectives

[Winterfeld et al., 2016](#). Etude prospective multicentrique ayant analysé les données collectées par 8 Centres d'information sur les agents tératogènes en France, au Royaume-Uni, en Italie, en Finlande, en Suisse, aux Pays-Bas et en Turquie (dont les CRPVs français). Les auteurs ont comparé 164 femmes exposées à la prégabaline pendant la grossesse à 656 témoins non exposés aux antiépileptiques (quel qu'il soit) et appariés sur le centre, l'année de l'appel, l'âge maternel et l'âge gestationnel lors de l'appel. Ont été exclues des 2 groupes les femmes exposées au cours de leur grossesse à des agents tératogènes ou foetotoxiques connus (acitrétine, isotrétinoïne, mycophénolate ou thalidomide ; inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes de l'angiotensine 2) et à des traitements anticancéreux.

Dans la population « exposée », parmi les 125 issues de grossesse pour lesquelles le statut malformatif du fœtus / nouveau-né est connu (dont 116 après exposition au 1^{er} trimestre), 12 cas de malformations majeures ont été observés avec 4 anomalies génétiques et 8 malformations sans cause génétique.

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 au 1^{er} trimestre (6 %) *versus* 12 sur 580 témoins (2,1 %), soit un OR = 3 (1,2 - 7,9). A noter que les 7 enfants exposés *in utero* à la prégabaline au 1^{er} trimestre ayant présenté une ou malformations majeures n'ont pas été co-exposés à d'autres antiépileptiques. En restreignant l'analyse aux **19 femmes enceintes exposées à la prégabaline seule** (sans aucun traitement associé, antiépileptique ou non), l'augmentation de risque de malformations reste statistiquement significative (**3/19 (15,8 %) *versus* 16/573 (2,8 %) ; OR = 6,5 (1,7 – 24,7)**), **mais ne l'est plus après exclusion des anomalies génétiques (1/19 (5,3 %) *versus* 11/573 (1,9 %) ; OR = 2,8 (0,3 – 23,2)**). Les auteurs précisent qu'après ajustement sur les traitements concomitants (antiépileptiques, benzodiazépines, antidépresseurs), la consommation d'alcool et les grossesses gémellaires, l'association est inchangée. L'estimation de risque augmente en restreignant l'analyse aux patientes tabagiques traitées par prégabaline (OR = 9,5 (1,9 – 46,9)).

Les malformations structurelles (sans cause génétique) se répartissent en 4 classes d'organe : système nerveux central (SNC) (n = 4), squelette (n = 2), cardiaque (n = 2) et de la peau (n = 1). A noter que le taux de malformations du SNC était significativement plus élevé chez les fœtus exposés à la prégabaline (3,2 % *versus* 0,5 % ; OR = 6,2 (1,4 – 28,3)). Il s'agissait dans les quatre cas d'un élargissement du ventricule cérébral. Dans ces quatre cas, les auteurs précisent que les fœtus ont été exposés à d'autres substances et que les causes génétiques n'ont pas été formellement recherchées.

Le taux d'enfants nés viables était également significativement plus faible (71,9 % contre 85,2 %), mais parce que les taux d'interruptions volontaires et médicales de grossesse étaient plus élevés (respectivement 9,8 % contre 5 % et 5,5 % contre 1,8 %). Le taux de fausses couches spontanées, lui, n'était pas significativement différent. Ce taux élevé d'interruptions de grossesse peut découler d'inquiétudes quant aux effets du traitement ou de la maladie sur la grossesse, mais semble aussi vraisemblablement lié, ici, à un taux élevé de grossesses non désirées, soulignent les auteurs.

A noter que les caractéristiques maternelles diffèrent de manière statistiquement significative entre les 2 groupes en termes de tabagisme (proportion supérieure dans le groupe exposé : 44 % *versus* 18 %) et d'âge gestationnel à l'appel (légèrement inférieur dans le groupe exposé).

Au vu des limites de l'étude (taille de l'échantillon relativement faible, co-exposition à d'autres médicaments et les différences entre les groupes), les auteurs ne peuvent tirer des conclusions définitives, précisant que ces résultats doivent être confirmés par des études indépendantes de plus grande taille mais que ces résultats constituent un signal sur un éventuel risque de malformations congénitales majeures avec la prégabaline au premier trimestre de grossesse.

▪ Etudes rétrospectives

[Veiby et al., 2014](#). Registre Norvégien. Données obtenues à partir du registre des naissances Norvégien. Les données d'exposition ont été recueillies en rétrospectif au moment de l'accouchement.

→ 30 femmes exposées à la prégabaline en monothérapie (entre 2009 et 2014). Le taux de malformation (3,3 % ; une malformation) n'est pas différent de celui de la population générale.

[Patorno et al., 2017](#) ont étudié le risque de malformations congénitales majeures après exposition *in utero* à la prégabaline, à partir d'une cohorte en population générale (Medicaid) de plus de 1,3 million de femmes dont la grossesse a débouché sur une naissance vivante entre 2000 et 2010. Parmi les 353 grossesses exposées à une monothérapie de prégabaline au cours du 1^{er} trimestre, 15 enfants (4,3 %) présentent une malformation congénitale *versus* 3,9 % (14312/368489) chez les enfants non exposés, soit un RRa = 0,87 (0,53 – 1,42). Les auteurs ont réitéré les analyses à partir d'une base de données de remboursement pour les assurés (Truven Health Marketscan). Parmi les 116 grossesses exposées à une monothérapie de prégabaline au cours du 1^{er} trimestre, 9 enfants (7,8 %) présentent une malformation congénitale *versus* 6,3 % (23804/380347) chez les enfants non exposés, soit un RRa = 1,26 (0,64 – 2,49). Après compilation des résultats des 2 bases, les auteurs rapportent un RRa = 1,02 (0,69 – 1,51).

De plus, l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM rapporte que les enfants exposés *in utero* à la prégabaline avaient un risque global pour l'ensemble des 26 malformations majeures étudiées de l'ordre de 1,5 fois plus élevé que les enfants non exposés *in utero* (OR = 1,5 (1-2,2)) ([ANSM/CNAM 2017](#)). Comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les enfants nés de grossesses exposées à la prégabaline (N=1 691) avaient un risque significativement plus élevé de coarctation de l'aorte (OR : 5,5 [1,5-14,0]) et un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative, de communication inter-auriculaire (OR : 1,7 [0,8-3,9]) et de craniosténose (OR : 4,3 [0,9-12,7]).

13.3.2 Données de pharmacovigilance

Les laboratoires titulaires de l'AMM ont fourni une revue cumulative des cas enregistrés dans leur base globale de données de pharmacovigilance, et cela jusqu'au 01 septembre 2015 ainsi que les données issues des registres antiépileptiques et grossesse (laboratoire Princeps). La requête du laboratoire Princeps a été réalisée sur le SMQ (Standardised MedDRA Queries) : Congenital, familial and genetic disorders, Foetal disorders, Functional lactation disorders, Lactation related topics (incl neonatal exposure through breast milk), Neonatal disorders, Neonatal exposures via breast milk, Pregnancy, labour and delivery complications and risk factors (excl abortions and stillbirth) and Termination of pregnancy and risk of abortion. De surcroît, indépendamment des données fournies par le laboratoire, une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015¹³.

▪ Données issues des registres

Registre NAAED : registre observationnel, prospectif Nord-Américain (Etats Unis et Canada) établi à Boston en 1997. Ce registre intègre des cas prospectifs « purs », pour lesquels aucune information sur l'issue de grossesse n'est connue lors de l'inclusion et des cas prospectifs « traditionnels », pour lesquels quelques informations sur le fœtus sont connues, typiquement suite à l'échographie réalisée entre 16 et 20 SG. A la date du 01 janvier 2015, le registre **inclut 36 femmes ayant été traitées par prégabaline seule. Aucun cas de malformation majeure n'a été rapporté.**

▪ Données issues des bases de données des laboratoires

- **Pfizer (Lyrica®, Pregabaline Pfizer®)**

La firme rapporte 879 cas de grossesse (527 avec prégabaline en monothérapie) avec 355 issues connues : 196 enfants vivants (35 cas de malformations), 113 fausses couches spontanées, 41 interruptions de grossesse (5 cas de malformations), 5 morts intra-utérines (1 malformation) et 1 mort-né (malformé). La période d'exposition à la prégabaline est souvent inconnue. Les malformations (touchant 42 enfants ou fœtus) sont diverses avec 4 fentes labiales ou palatines, 3 anomalies du septum

¹³ Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

atrial, 2 dysplasies de hanche, 2 hypospadias, 2 malformations des membres, 2 persistance du canal artériel, 2 syndromes de Pierre Robin, 2 trisomies 21 et des malformations diverses (citées une fois). Parmi les cas d'exposition en monothérapie, 149 issues sur 527 grossesses sont connues : 72 enfants vivants (4 cas de malformations), 58 fausses couches spontanées, 18 interruptions de grossesse (2 cas de malformations) et un mort-né (malformé).

- **Sunpharma (Prégabaline Ranbaxy®).** La firme rapporte 2 cas de malformations :
 - o 1 microtie chez un enfant exposé *in utero* à prégabaline et lamotrigine et 1 polymalformation (membres, cœur, agénésie rénale, atrésie œsophagienne) chez un fœtus exposé à prégabaline, Subutex®, benzodiazépines, olanzapine, drogues ? alcool ?
 - o Un cas de prématurité avec petit poids, détresse respiratoire a également été rapporté chez un enfant exposé *in utero* à prégabaline, carbamazépine, tramadol et venlafaxine.
- **TEVA (Prégabaline Teva®), Accord (Pregabalin Accord®), Evolupharm (Prégabaline Evolugen®), Zentiva (Prégabaline Zentiva®) :** Ces 4 firmes n'ont aucun cas de grossesse signalé.
- **Sandoz (Prégabaline Sandoz GMBH®).** Les données sont inexploitables : listing des cas et d'effets indésirables avec tous antiépileptiques confondus.

▪ **Données issues de Terappel**

A noter que les données enregistrées dans Terappel entre 2004 et 2013 sont incluses dans la publication susmentionnée ([Winterfeld et al., 2016](#)), ainsi l'extraction réalisée ici ne porte que sur les données colligées après 2013 (mise à jour des données disponibles). Seize grossesses ont été suivies de façon prospective :

- 12 naissances avec 3 cas de malformations : anomalies multiples vertébrales avec une délétion 16p11.2 (enfant aussi exposé *in utero* à lévothyroxine), un syndrome de binder (co-exposition à carbamazépine et topiramate), 1 cataracte congénitale (coexposition à nefopam, amoxicilline, acide clavulanique, rifampicine, ofloxacine, hydroxyzine) et 1 cas de décès à J3 (prématuré né à 25 SA avec détresse respiratoire, hémorragie intraventriculaire, insuffisance rénale)
- 2 fausses couches spontanées ; 1 IVG ; 1 mort intra-utérine

Deux grossesses avec recueil rétrospectif : 1 naissance normale et 1 cas d'achondroplasie (anomalie génétique).

▪ **Données issues de d'EFEMERIS**

Quarante-trois femmes ont été exposées à la prégabaline pendant leur grossesse. Deux cas de malformations (4,7 %) ont été observés :

- 1 malformation cardiovasculaire (communication interauriculaire) (organogénèse : calcium, insuline, ibuprofène, oxomémazine, métoprolol, desloratadine, mométasone, tropicamide, phényléphrine).
- 1 fente labiopalatine (organogénèse : tétrazépam, kétoprofène, diclofénac, tramadol, paracétamol, cortivazol, pantoprazole, phloroglucinol).

13.3.3 Relation dose-effet

Posologie : La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises. Douleurs neuropathiques et épilepsie : Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour et [...] la dose peut être si nécessaire être augmentée à la dose maximale de 600 mg par jour. Trouble Anxieux Généralisé : La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises.

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier de données concernant la relation entre la dose de prégabaline et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero*.

13.4 Troubles neuro-développementaux

Lors d'administration de prégabaline pendant toute la durée de la gestation, à doses 2 fois les doses humaines, chez le rat, on observe une diminution du taux de fœtus viables et des déficits cognitifs dans la descendance. Il n'y a pas de donnée dans la littérature concernant le développement psychomoteur d'enfants exposés *in utero* à la prégabaline.

Le laboratoire ne fournit aucune revue ni analyse spécifique des données de pharmacovigilance concernant les troubles neuro-développementaux des enfants exposés *in utero* à la prégabaline alors même qu'un cas a été retrouvé dans la BNPV. Ainsi, il apparaît nécessaire que le laboratoire soumette une expertise de l'ensemble des données de notifications spontanées disponibles sur la problématique des troubles neurodéveloppementaux des enfants exposés *in utero* à la prégabaline, en distinguant les cas en mono- et en polythérapie.

Dans 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 : nb de cas exposés = 7 ; HR = 1,7 (0,8-3,6) et de recours à un orthoptiste (HR = 1,2 (1,1-1,4)) ([ANSM/CNAM 2018](#)). En considérant uniquement les enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée, l'association avec le risque de retard mental se renforce (nb de cas exposés = 4 ; 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.

13.5 Contraception

Le RCP actuel de la spécialité princeps mentionne, concernant l'effet de la prégabaline sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux : « Contraceptifs oraux, noréthistérone et/ou éthinylestradiol 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. ».

14 Rétigabine

La rétigabine est un antiépileptique avec un effet stabilisant de membrane par action sur l'ouverture des canaux potassiques voltage-dépendants. Elle est commercialisée sous le nom de spécialité TROBALT et a obtenu son autorisation de mise sur le marché le 23 mars 2011. Cette spécialité est disponible sous la forme de comprimés dosés à 20, 100, 200, 300 et 400 mg. La rétigabine est indiquée en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielle résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients épileptiques âgés de 18 ans et plus, lorsque les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées inadéquates ou n'ont pas été tolérées.

14.1 Données animales (RCP du princeps)

Ces données sont issues de l'EPAR, des rubriques 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement et 5.3 Données de sécurité préclinique du RCP de TROBALT.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité ni sur la reproduction n'a été observé au cours des études précliniques chez le rat, mais les taux plasmatiques atteints dans ces études ont été inférieurs à ceux atteints à des doses thérapeutiques chez l'homme (0,6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

Tératogénicité

Chez le rat, une augmentation de l'incidence des variations des tissus mous a été observée à la dose de 46,4 mg/kg, alors qu'une toxicité maternelle (effets sur le SNC) était notée dès 20 mg/kg par voie orale. Deux souches de Lapin ont été testées, pour lesquelles la NOAEL maternelle était identique, de 12 à 10 mg/kg. Une toxicité embryo-fœtale était observée à 26 mg/kg dans une souche avec réduction du poids fœtal et du taux de survie, alors qu'aucune toxicité embryo-fœtale n'était observée à 40 et 60 mg/kg dans l'autre souche. Dans l'espèce la plus sensible de Lapin, la NOAEL pour la toxicité embryofoetale correspond à une AUC de 0,02 fois la dose maximale recommandée chez l'homme.

Période postnatale et développement

Chez la rate gestante, après exposition à des niveaux inférieurs aux doses cliniques recommandées, une augmentation de la mortalité périnatale et un retard de développement de la réponse de sursaut à une stimulation sonore ont été observés. A ces doses (61,9 mg/kg), une toxicité maternelle était également constatée (ataxie, hypokinésie, tremblement et diminution de la prise de poids).

Génotoxicité

Les données précliniques n'ont pas mis en évidence de risque génotoxique.

14.2 Données pharmacocinétiques

Chez le rat, la rétigabine et ses métabolites traversent le placenta, conduisant à des concentrations tissulaires similaires entre les mères et les fœtus. La rétigabine est métabolisée par N-glucuroconjugaison et par acétylation.

14.3 Risque malformatif

14.3.1 Littérature scientifique

Aucune donnée publiée ne rapporte d'exposition à la rétigabine au cours de la grossesse. A noter que le laboratoire du princeps, à savoir GSK, a fourni une synthèse incluant :

- Une synthèse sur antiépileptiques et grossesse, où il cite notamment deux publications (Reimers, 2014 et Voinescu *et al.*, 2015) qui indiquent que les données sur les antiépileptiques de 3^{ème} génération (y compris la rétigabine) sont limitées, sans plus d'informations.
- Une recherche dans la littérature à partir de la base de données Embase (effectuée le 1^{er} décembre 2015), n'a pas permis de retrouver d'article traitant spécifiquement de l'exposition à la rétigabine pendant la grossesse. Le laboratoire cite néanmoins l'article de Tomson *et al.*, 2013 qui évoque la possibilité d'une baisse de concentration de rétigabine au cours de la grossesse, comme cela est observé pour la lamotrigine qui est en partie métabolisée par glucuronidation. Les principales voies métaboliques de la rétigabine étant l'hydrolyse/acétylation et la glucuronidation, un tel effet ne peut pas être exclu pour cette molécule. Néanmoins, cette hypothèse n'est appuyée d'aucun cas clinique.

14.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire titulaire de l'AMM, à savoir GSK a fourni une revue incluant des données issues des registres et une revue cumulative des cas enregistrés dans sa base globale de données de pharmacovigilance, et cela jusqu'au 01 septembre 2015. De surcroît, indépendamment des données fournies par le laboratoire, une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015¹⁴.

▪ Données issues des registres

Le laboratoire GSK a fourni les cas concernant la rétigabine, issus des registres antiépileptiques et grossesse suivants :

- Registre Nord-Américain NAAED : aucune information sur d'éventuelles expositions à la rétigabine.
- Registre Européen EURAP : il comporte, au 28 septembre 2015, 3 cas prospectifs de polythérapies antiépileptiques incluant la rétigabine :
 - Cas en provenance de Belgique, avec exposition pendant toute la grossesse à rétigabine, lévétiracétam, carbamazépine et clonazépam. Evolution normale sans plus d'information.
 - Cas en provenance d'Italie, avec exposition au 1^{er} trimestre à la rétigabine et pendant toute la grossesse à la carbamazépine. Evolution normale de l'enfant à 1 an, sans plus d'information.
 - Cas en provenance des Pays-Bas, avec exposition au 1^{er} trimestre à la rétigabine et toute la grossesse au clobazam. Evolution normale sans plus d'information.

▪ Données issues de la base de données du laboratoire

Le laboratoire GSK a fourni une extraction de sa base de données de pharmacovigilance incluant tous les événements jusqu'au 1^{er} septembre 2015, concernant la rétigabine et le SMQ « grossesse et sujets néonataux ».

Un total de 21 cas a été identifié (aucun cas français), dont 18 issus des essais cliniques et 3 de la notification spontanée. Aucun des 3 cas issus de la notification spontanée ne peut être retenu car 2 ont une évolution inconnue et le 3^{ème} concerne une patiente de 27 ans décédée des suites d'une malformation cardiaque, pour laquelle une exposition *in utero* à la rétigabine est, selon le laboratoire, impossible compte tenu de sa date de mise sur le marché (2011)...

Les 18 cas issus d'essais cliniques dans l'épilepsie correspondent en fait à 16 suivis de grossesses exposées à la rétigabine. En effet, un de ces cas a été scindé en 1 cas pour la mère + 1 cas pour l'enfant, et dans un autre cas, la rétigabine n'a pas été prise car le diagnostic de grossesse a été posé avant le début du traitement.

Les 16 cas issus des essais cliniques concernant des grossesses exposées à la rétigabine sont :

- **5 suivis prospectifs avec expositions maternelles au 1^{er} trimestre :**
 - Patiente de 43 ans aux antécédents d'infertilité et de 2 fausses-couches spontanées. Polythérapie avec rétigabine 900 mg/jour et lamotrigine, carbamazépine, topiramate. Evolution : fausse-couche spontanée à 5-6 semaines d'aménorrhée (SA) sans notion de malformation.
 - Patiente de 25 ans. Polythérapie avec rétigabine 1200 mg/jour au 1^{er} trimestre, lamotrigine et carbamazépine. Naissance par césarienne à terme d'un enfant normal.
 - Patiente de 30 ans. Polythérapie avec rétigabine 750 mg/jour au 1^{er} trimestre, lamotrigine et valproate. Naissance par césarienne d'un enfant normal pesant 2700 g (terme non précisé).
 - Patiente de 36 ans aux antécédents de myome utérin et insuffisance placentaire. Polythérapie avec rétigabine 600 mg/jour, carbamazépine et topiramate. Naissance par césarienne à 36 SA d'un enfant normal.
 - Patiente de 25 ans. Polythérapie avec rétigabine 600 mg/jour, carbamazépine et topiramate. Naissance à 41 SA d'un enfant normal.

¹⁴ Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

- **8 suivis rétrospectifs avec expositions maternelles au 1^{er} trimestre :**
 - 5 interruptions volontaires de grossesse (dont 1 non confirmée car souhaitée par la patiente puis perdue de vue).
 - 2 naissances d'enfants normaux dont un né par césarienne (non précisé pour l'autre), après traitement maternel par respectivement, 1050 mg/jour de rétigabine jusqu'à 8 SA et lévétiracétam (mère avec antécédent d'IVG et un 1^{er} enfant avec spina bifida), et 1050 mg/jour de rétigabine au 1^{er} trimestre et lamotrigine, carbamazépine.
 - 1 naissance à 27SA+5j d'un enfant présentant une persistance du canal artériel et une polydactylie bilatérale des mains. La patiente était traitée par rétigabine, valproate, carbamazépine, clonazépam sans que la période d'exposition soit précisée. La grossesse a été marquée par une rupture prématurée des membranes et une procidence du cordon. Une césarienne a été pratiquée. Les scores d'Apgar étaient 2/2/5, une réanimation cardiopulmonaire a dû être pratiquée. Le nouveau-né présentait une rétinopathie liée à la prématurité ; il a par la suite bénéficié de chirurgies de sa cardiopathie, de sa polydactylie et d'une hernie inguinale.
- **3 suivis rétrospectifs avec expositions paternelles au moment de la conception :**
 - Père de 26 ans, polythérapie par rétigabine 1200 mg/jour, phénytoïne et lamotrigine. Naissance par césarienne d'un enfant normal.
 - Père de 36 ans, polythérapie par rétigabine 1050 mg/jour et carbamazépine. Naissance à 36 SA d'un enfant normal.
 - Père de 30 ans, polythérapie par rétigabine 900 mg/jour, phénobarbital et oxcarbazépine. Naissance par césarienne à 38 SA d'un enfant normal.

▪ **Données issues de Terappel**

La base de données Terappel ne comporte aucun cas d'exposition à la rétigabine au cours de la grossesse.

▪ **Données issues de la base nationale de pharmacovigilance**

La base nationale de pharmacovigilance ne comporte aucun cas de type « grossesse » avec exposition à la rétigabine.

14.3.3 Relation dose-effet

La dose maximale initiale est de 300 mg/jour en 3 prises. Elle doit être augmentée progressivement en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance du patient. La dose maximale d'entretien est de 1200 mg/jour.

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier de données concernant la relation entre la dose de rétigabine et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero*.

14.4 Troubles neuro-développementaux

On ne dispose d'aucune étude évaluant spécifiquement le risque de troubles neuro-développementaux après exposition *in utero* à la rétigabine. Parmi les cas du registre EURAP fournis par le laboratoire, le suivi à 1 an d'un enfant exposé *in utero* au 1^{er} trimestre à la rétigabine et pendant toute la grossesse à la carbamazépine était normal.

14.5 Contraception

Selon les données du RCP, le risque d'interaction médicamenteuse est faible. Il semble inexistant avec les contraceptifs oestroprogestatifs. Il est précisé dans le RCP que des doses de rétigabine allant jusqu'à 750 mg/jour n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des composés oestrogéniques (éthynylestradiol) 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. Il est à noter que l'ouvrage Stockley's drug interactions 9th edition précise que cette étude a été réalisée à la dose de 450 mg/jour et non 750 mg/jour. La référence serait un abstract publié dans Neurology, que nous n'avons pas pu nous procurer pour vérification. Par ailleurs, une autre étude (Hansen 2008) mentionne également l'absence de diminution des AUC d'éthinylestradiol et de noréthistérone après administration de doses croissantes de rétigabine (de 300 à 900 mg/j) chez 25 sujets sains.

15 Rufinamide

Le rufinamide est, comme la carbamazépine, un antiépileptique dérivé du carboxamide qui module l'activité des canaux sodique en prolongeant leur inactivité. Commercialisé sous le nom de spécialité INOVELON, il a obtenu son autorisation de mise sur le marché le 16 janvier 2007. Il est disponible sous la forme de comprimés aux dosages de 100, 200 et 400 mg et sous la forme d'une solution buvable dosée à 40 mg/ml. Il est indiqué en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus. Pour rappel, le syndrome de Lennox-Gastaut est l'un des plus graves syndromes épileptiques de l'enfant, réfractaire au traitement et fréquemment associé à un retard mental. Il apparaît en général entre 2 et 7 ans (Orphanet).

15.1 Données animales

Les données animales sont issues du RCP et de l'EPAR (EMA 2007) d'INOVELON, et de l'ouvrage *Drugs in pregnancy and lactation* 10th edition (GG Briggs, RK Freeman). Il est à noter que les différentes sources apportent parfois des données incomplètes ou contradictoires.

Fertilité

Chez les rats mâles et femelles, aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg. Une augmentation des pertes post-implantatoires et des morts fœtales a été observée à 150 mg/kg (soit 3 à 5 fois les doses humaines), avec des signes de toxicité maternelle.

Tératogénicité

Il est précisé dans le RCP, rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique, que le rufinamide n'a pas été tératogène chez la souris, le rat ou le lapin.

Les études chez le Rat n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène à des doses allant jusqu'à plus de 300 mg/kg. Des anomalies squelettiques et des variations liées à un retard d'ossification et une baisse de poids fœtal ont été observées à des doses maternotoxiques. L'ouvrage de GG Briggs mentionne que ces effets sont survenus en présence d'une toxicité maternelle, pour des AUC correspondant au double des AUC obtenues lors de l'utilisation de la dose maximale recommandée chez l'homme (3200 mg/jour).

Selon l'EPAR, aucun effet tératogène n'a été observé chez le lapin. Des variations squelettiques et des diminutions du poids fœtal étaient observées à des doses maternotoxiques.

GG Briggs indique que, chez le lapin, une augmentation de l'incidence des anomalies squelettiques et viscérales, des morts embryofœtales et des diminutions du poids fœtal sont survenues à des doses à partir de 0,2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme, et ayant entraîné une toxicité maternelle. L'administration répétée de doses de 200 mg/kg a entraîné chez le lapin des concentrations plasmatiques de 115 µmol/L, qui sont proches de la C_{max} chez l'homme. La NOAEL chez les mères et la portée était de 30 mg/kg, soit la plus petite dose administrée chez l'Homme.

Période postnatale et développement

Chez la souris, l'administration de doses allant jusqu'à 500 mg/kg pendant la gestation et la lactation n'a provoqué aucun effet sur la descendance (pas d'information complémentaire).

Chez le rat, l'administration de 150 mg/kg pendant la gestation et la lactation s'est accompagnée d'une toxicité maternelle avec une augmentation de la mortalité et une baisse du poids de naissance, sans effet sur les autres paramètres étudiés y compris le développement postnatal. La NOAEL dans cette étude était de 30 mg/kg chez les mères.

Il est précisé dans le RCP qu'aucun effet sur les fonctions d'apprentissage ou de la mémoire n'a été constaté après exposition *in utero* chez l'animal.

Génotoxicité

Les études de génotoxicité ont été réalisées sur des bactéries et sur des mammifères. Aucun effet génotoxique n'a été constaté, y compris à des doses toxiques.

15.2 Données pharmacocinétiques

Le rufinamide a un faible poids moléculaire (environ 238 Da), il est lipophile et est faiblement lié aux protéines plasmatiques (34 %). Ces caractéristiques sont compatibles avec un possible passage transplacentaire. L'EPAR d'INOVELON mentionne que les embryons/fœtus de rats et lapins sont exposés durant toute l'organogenèse, sans préciser le niveau d'exposition, ce qui indique qu'il existe un passage transplacentaire chez l'animal.

15.3 Risque malformatif

15.3.1 Littérature scientifique

Aucune donnée publiée ne mentionne d'exposition au rufinamide au cours de la grossesse.

15.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire titulaire de l'AMM, à savoir EISAI a fourni :

- une extraction de sa base de données de pharmacovigilance incluant tous les événements concernant le rufinamide depuis sa commercialisation (16 janvier 2007) jusqu'au 15 novembre 2015, et codés avec le HLT MedDRA : « affections de la grossesse, du travail, de l'accouchement, et du post-partum » ou le SMQ « troubles congénitaux, familiaux et génétiques ». Ces données incluent les données bibliographiques.
- les cas issus du registre épilepsie et grossesse du Royaume-Uni (UK Epilepsy and Pregnancy Registry) et du Registre européen des antiépileptiques (EURAP) auxquels il contribue, ainsi que les cas issus du registre Nord-Américain Antiépileptiques et grossesse.

Ces cas ont été classés selon leur caractère prospectif ou rétrospectif, selon la période d'exposition, et selon que l'exposition était une monothérapie ou une polythérapie.

De surcroît, indépendamment des données fournies par le laboratoire, une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015¹⁵.

▪ Données issues de la base de données du laboratoire

Au total, le laboratoire a fourni 14 cas issus uniquement de sa base de données de pharmacovigilance, dont 13 notifiés dans le cadre d'études cliniques et 1 notification spontanée par un médecin. Il s'agit exclusivement de suivis prospectifs en polythérapie sans précision sur les traitements associés, les doses et périodes d'exposition. Aucune de ces patientes n'était traitée pour un syndrome de Lennox-Gastaut (indication non précisée cependant). Les évolutions de ces grossesses sont les suivantes :

- 1 fausse couche spontanée,
- 3 interruptions volontaires de grossesse (IVG),
- 6 naissances sans malformation,
- 4 évolutions inconnues.

▪ Données issues des registres

Le laboratoire n'a fourni aucun cas issus des registres. De plus, les publications rapportant les données des registres ne mentionnent pas d'exposition au rufinamide.

▪ Données issues de Terappel

La base de données Terappel ne comporte aucun cas d'exposition au rufinamide au cours de la grossesse.

▪ Données issues de la base nationale de pharmacovigilance

La base nationale de pharmacovigilance ne comporte aucun cas de type « grossesse » avec exposition au rufinamide.

15.3.3 Relation dose-effet

Chez l'adulte, le traitement doit être débuté à la dose de 400 mg/jour et peut être augmenté, en fonction de la réponse clinique, par paliers de 400 mg/jour pour atteindre la dose maximale recommandée de 1800 mg/jour chez les patients de 30 à 50 kg, 2400 mg/jour chez les patients de plus de 50 kg à 70 kg ou 3200 mg/jour chez les patients de plus de 70 kg. Ces doses correspondent à des doses-poids de 30 à 60 mg/kg/jour. Des doses allant jusqu'à 4800 mg ont été étudiées pour un nombre limité de patients de plus de 50 kg (soit doses $\leq$ 96 mg/kg/jour).

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier de données concernant la relation entre la dose de rufinamide et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero*.

15.4 Troubles neuro-développementaux

On ne dispose d'aucune donnée concernant le risque de troubles neurodéveloppementaux après exposition *in utero* au rufinamide.

¹⁵ Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

15.5 Contraception

Ses principales interactions s'observent avec le valproate, avec une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rufinamide (particulièrement chez les patients de faible poids). Par ailleurs, le rufinamide est un faible inducteur du CYP3A4 et chez 18 volontaires sains, l'administration de 800mg de rufinamide 2 fois par jour a diminué les AUC de l'éthinylestradiol (diminution de 22 % en moyenne) et de la noréthindrone (diminution de 14% en moyenne). Les effets sur l'ovulation n'ont pas été évalués (Stockley, RCP). Il est donc conseillé dans le RCP, à la rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », d'utiliser un moyen de contraception supplémentaire sûr et efficace chez les femmes en âge de procréer et sous contraceptif hormonal.

16 Tiagabine

La tiagabine est un antiépileptique agoniste GABAergique qui agit par inhibition du captage du GABA présynaptique. Commercialisée sous le nom de spécialité GABITRIL, elle a obtenu son autorisation de mise sur le marché le 14 juin 1996. Cette spécialité est disponible sous la forme de comprimés dosés à 5, 10 et 15 mg. La tiagabine est indiquée dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées, en association aux autres antiépileptiques lorsqu'ils sont insuffisamment efficaces. Elle est réservée à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans.

16.1 Données animales (RCP du princeps)

En l'absence de données détaillées sur les données précliniques dans le RCP français et d'EPAR disponible sur le site de l'EMA, les données animales sont issues de Reprotox et du RCP américain de Gabitril.

Fertilité

L'administration à des rats mâles et femelles de doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (soit environ 16 fois la dose maximale recommandée chez l'homme calculée selon la surface corporelle) n'a pas montré d'effet sur la fertilité.

Tératogénicité

Chez le rat, à des doses supérieures à 100 mg/kg/jour, une augmentation du nombre de malformations a été observée. Il s'agissait de malformations diverses (craniofaciales, viscérales, appendiculaires) mais les anomalies craniofaciales semblaient prédominantes. Une toxicité maternelle a été observée à cette dose avec perte de poids transitoire. Aucun effet maternel ou embryofœtal n'a été observé chez le rat à la dose de 20 mg/kg/jour (soit 3 fois la dose maximale recommandée chez l'homme calculée selon la surface corporelle). Chez le lapin, l'administration de la dose de 25 mg/kg/jour pendant l'organogenèse a entraîné une augmentation des résorptions embryonnaires et des variations fœtales, mais pas de malformations. Une diminution de la prise de poids maternel a été observée à cette dose. La NOAEL chez le lapin pour la toxicité maternelle et embryofœtale était de 5 mg/kg/jour (dose équivalente à la dose maximale recommandée chez l'homme calculée selon la surface corporelle).

Période postnatale et développement

L'administration de tiagabine en fin de gestation chez le rat a entraîné une augmentation des morts fœtales à toutes les doses, et dès 4 mg/kg/jour. Chez le rat, la dose de 100 mg/kg/jour a entraîné une diminution du poids fœtal.

Génotoxicité

La tiagabine n'est pas génotoxique.

16.2 Données pharmacocinétiques

La tiagabine est fortement liée aux protéines plasmatiques, la liaison est d'environ 96%. Elle est largement métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Sa demi-vie d'élimination est de 7 à 9 heures, et de 2 à 3 heures lorsqu'elle est associée à des inducteurs enzymatiques. L'ouvrage de GG. Briggs précise que le passage transplacentaire de la tiagabine n'est pas connu. Son faible poids moléculaire est en théorie compatible avec un passage transplacentaire. Néanmoins, sa forte liaison aux protéines plasmatiques limite probablement cet effet.

16.3 Risque malformatif

16.3.1 Littérature scientifique

A noter que suite à une requête dans les bases de données Medline et Embase en décembre 2015 portant sur tiagabine et grossesse, le laboratoire indique, sans présenter de donnée publiée, qu'il existe peu de données sur la tiagabine chez les femmes en âge de procréer, enceintes ou allaitantes. Il précise également que la tiagabine ne devrait être utilisée dans ces situations qu'en cas de nécessité et avec la plus grande précaution, que sa place au sein des nouveaux antiépileptiques doit encore être déterminée, et que des données supplémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer sa tolérance.

▪ Case-report

Le suivi d'une grossesse est présenté sous la forme d'un abstract publié en 2000 par Neppe *et al.* Il s'agit du cas d'une patiente de 32 ans, traitée et équilibrée depuis plusieurs années par tiagabine en monothérapie pour une épilepsie partielle complexe secondairement généralisée. Le traitement a été

poursuivi durant toute la grossesse, avec une crise à 8 SA et une à 10 SA alors qu'elle était traitée par 22 mg/jour, et une crise au 2^{ème} trimestre alors qu'elle était traitée par 24 mg/jour mais avait oublié de prendre son traitement. Elle a donné naissance à un enfant en bonne santé, qu'elle a allaité. Les auteurs indiquent que le dosage de tiagabine a dû être diminué de 24 à 20 mg/jour pendant l'allaitement, en raison d'une toxicité, sans autre information (description des signes, chez la mère ou chez l'enfant ?). De même, aucune précision n'est apportée sur le suivi de la grossesse ni sur l'enfant.

▪ **Série de cas (pas de précision sur caractère prospectif ou rétrospectif)**

Les articles de [Morrel et al., 1996](#) et [Leppik et al., 1999](#) présentent tous deux les mêmes grossesses issues d'essais cliniques sur la tiagabine. Il s'agit de 22 patientes exposées pendant la grossesse (aucune information sur les périodes d'exposition, les doses, les indications, ...), dont les évolutions ont été :

- 5 interruptions volontaires de grossesse,
- 4 fausse-couches,
- 1 grossesse extra-utérine,
- 1 œuf clair,
- 1 patiente décédée à 5 mois de grossesse par noyade au cours d'une crise d'épilepsie pour laquelle l'autopsie du fœtus n'a révélé aucune malformation,
- 1 grossesse en cours au moment de la publication des données,
- 9 naissances vivantes dont un bébé avec luxation de la hanche liée à un accouchement en siège.

▪ **Données issues des registres**

Vajda et al., 2014 ont publié les données du registre prospectif australien antiépileptiques et grossesse. Dans cette publication, sur 1572 patientes exposées à un antiépileptique en début de grossesse, 1 a été exposée à la tiagabine en monothérapie, et 5 ont été exposées en polythérapie (autres antiépileptiques non précisés) sans malformation rapportée. La publication n'apporte pas de données complémentaires sur ces deux grossesses.

En 2010, le laboratoire GSK a publié un rapport sur les données du registre prospectif grossesse et lamotrigine présentant les grossesses incluses du 1^{er} septembre 1992 au 31 mars 2010. Il comporte 5 patientes ayant reçu au 1^{er} trimestre une polythérapie sans valproate, comportant de la lamotrigine et de la tiagabine. L'évolution de ces grossesses a été :

- 4 naissances vivantes sans malformation majeure identifiée,
- 1 fausse-couche spontanée.

Un cas supplémentaire non inclus dans l'analyse du registre en raison d'une anomalie chromosomique concerne une fausse-couche spontanée à 14 SA avec identification d'une triploïdie 69 XXX chez une patiente traitée par lamotrigine 100 mg/j jusqu'à 6 SA et tiagabine 800 mg/jour au 1^{er} trimestre, toutes deux débutées avant la conception.

16.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire titulaire de l'AMM, à savoir TEVA a fourni une revue cumulative des cas enregistrés dans sa base globale de données de pharmacovigilance, et cela jusqu'au 01 septembre 2015. De surcroît, indépendamment des données fournies par le laboratoire, une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015¹⁶.

▪ **Données issues de la base de données du laboratoire**

Le laboratoire a réalisé une analyse de sa base internationale de pharmacovigilance incluant tous les cas reçus jusqu'au 1^{er} septembre 2015, identifiés par le laboratoire comme cas « grossesse » (« Pregnancy = Yes » dans la base de données) et concernant la tiagabine. Cette requête a permis de retrouver 92 cas dont 6 cas liés mère-enfant, soit au total 86 grossesses différentes.

A l'exception de 3 cas de malformations pour lesquels des détails sont fournis (identifiés ci-dessous par un *), les données disponibles sont les suivantes :

▪ **35 cas prospectifs en monothérapie** dont :

- 28 expositions au 1^{er} trimestre avec comme évolutions : 3 naissances vivantes sans malformation, 3 fausses-couches spontanées, 1 grossesse extra-utérine, 6 interruptions volontaires de grossesse et 15 évolutions inconnues,

¹⁶ Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

- 1 exposition pendant toute la grossesse avec naissance vivante sans malformation,
- 6 cas avec périodes d'exposition et évolutions inconnues.
- **6 cas prospectifs en polythérapie (non précisée)** dont :
 - 5 expositions au 1^{er} trimestre avec comme évolutions : 1 grossesse extra-utérine et 4 interruptions volontaires de grossesse,
 - 1 cas avec période d'exposition inconnue et naissance vivante sans malformation.
- **20 cas rétrospectifs en monothérapie** dont :
 - 6 expositions au 1^{er} trimestre avec comme évolutions : 3 naissances vivantes sans malformation, 1 fausse-couche spontanée et 2 interruptions volontaires de grossesse,
 - 3 expositions pendant toute la grossesse avec comme évolutions : 2 naissances vivantes sans malformation et 1 évolution inconnue,
 - 10 cas avec périodes d'exposition inconnues et avec comme évolutions : 2 naissances vivantes sans malformation, 1 fausse-couche spontanée et 7 interruptions volontaires de grossesse,
 - 1 exposition avant la conception, d'évolution inconnue.
- **25 cas rétrospectifs en polythérapie (non précisée)** dont :
 - 18 expositions au 1^{er} trimestre avec comme évolutions : 6 naissances vivantes sans malformation, 1 naissance vivante avec malformation*, 6 fausses-couches spontanées, 1 grossesse extra-utérine, 1 mort fœtale sans malformation, 2 interruptions volontaires de grossesse et 1 évolution inconnue,
 - 3 expositions pendant toute la grossesse avec 3 naissances vivantes,
 - 4 cas avec périodes d'exposition inconnues et avec comme évolutions : 1 naissance vivante sans malformation, 2 naissances vivantes avec malformations* et 1 fausse-couche spontanée.

Le laboratoire a fourni une description des 3 cas rétrospectifs de malformations*, en précisant que les deux derniers cas sont probablement des doublons :

- nouveau-né de sexe masculin présentant un rein multikystique. Sa mère avait été traitée par tiagabine et phénytoïne pour une épilepsie jusqu'au 3^{ème} mois de grossesse
- nouveau-né présentant de multiples malformations non précisées, décédée quelques heures après la naissance. Sa mère avait été traitée pendant la grossesse par tiagabine et acide valproïque pour une épilepsie (périodes d'exposition inconnues)
- nouveau-né de sexe féminin présentant une anomalie cardiaque sans autre précision, une hypoplasie cérébelleuse, une malformation du pied sans autre précision, un micrognathisme, une fente palatine, des anomalies oculaire et auriculaire non précisées. Le nouveau-né est décédé le jour de sa naissance. Sa mère avait été traitée pendant la grossesse par tiagabine et acide valproïque pour une épilepsie (périodes d'exposition inconnues).

En l'absence de donnée clinique sur les autres cas, il nous est impossible de différencier les données qui pourraient être issues des études cliniques (et déjà présentées dans une publication), des registres, de la notification spontanée ou de la littérature, et d'identifier d'éventuels doublons.

▪ **Données issues de Terappel**

La base de données Terappel ne comporte aucun cas d'exposition à la tiagabine au cours de la grossesse.

▪ **Données issues de la base nationale de pharmacovigilance**

La base nationale de pharmacovigilance ne comporte aucun cas de type « grossesse » avec exposition à la tiagabine.

16.3.3 Relation dose-effet

La dose initiale est de 5 à 10 mg/jour. Elle doit être augmentée progressivement pour atteindre la dose d'entretien. La tiagabine est largement métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Ainsi, chez les patients traités par des inducteurs enzymatiques, la dose usuelle d'entretien est de 30 à 50 mg/jour, des doses allant jusqu'à 70 mg/jour sont bien tolérées. Chez les patients non traités par inducteurs enzymatiques, la dose usuelle d'entretien n'est pas précisée dans le RCP.

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier de données concernant la relation entre la dose de tiagabine et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero*.

16.4 Troubles neuro-développementaux

On ne dispose d'aucune donnée concernant le risque de troubles neurodéveloppementaux après exposition *in utero* à la tiagabine.

16.5 Contraception

Le RCP actuel de la spécialité princeps mentionne, concernant l'effet de la tiagabine sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux : « Gabitril n'a pas d'effets cliniquement significatifs sur les concentrations plasmatiques de [...] et les hormones des contraceptifs oraux. »

17 Topiramate

17.1 Données animales

▪ Données issues du RCP du princeps

Le topiramate n'a pas montré de potentiel génotoxique au cours d'une batterie d'essais de mutagenicité *in vitro* et *in vivo*.

Dans les études précliniques, le topiramate a montré un effet tératogène chez les espèces étudiées (souris, rat et lapin). Chez la souris, le poids fœtal et l'ossification squelettique ont diminué à la dose de 500 mg/kg/jour en lien avec une toxicité maternelle. Globalement, le nombre de malformations fœtales chez la souris a augmenté pour tous les groupes de traitement (20, 100 et 500 mg/kg/jour). Chez le rat, une toxicité embryo-fœtale et maternelle liées à la dose (diminution du poids fœtal et/ou de l'ossification squelettique) ont été observées à partir de la dose de 20 mg/kg/jour avec des effets tératogènes (défauts des doigts et des membres) à la dose de 400 mg/kg/jour et au-delà. Chez le lapin, une toxicité maternelle liée à la dose a été observée à partir de la dose de 10 mg/kg/jour avec une toxicité embryo-fœtale (mortalité augmentée) à partir de la dose de 35 mg/kg/jour et des effets tératogènes (malformations des vertèbres et des côtes) à la dose de 120 mg/kg/jour. Les effets tératogènes observés chez le rat et le lapin ont été similaires à ceux observés avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique¹⁷, laquelle n'a pas été associée à des malformations chez l'homme. Les effets sur la croissance se sont aussi traduits par une diminution du poids à la naissance et au cours de l'allaitement des nouveau-nés de rats femelles traitées par 20 ou 100 mg/kg/j pendant la gestation et l'allaitement. Chez le rat, le topiramate traverse la barrière placentaire.

Chez le jeune rat, l'administration de doses journalières orales de topiramate allant jusqu'à des doses de 300 mg/kg/jour pendant la période du développement correspondant à la petite enfance, l'enfance et l'adolescence ont entraîné une toxicité similaire à celle observée chez l'animal adulte (diminution de la consommation de nourriture avec diminution de la prise de poids, hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire). Il n'y a pas eu d'effet significatif sur la croissance des os longs (tibia) ni sur la densité minérale des os (fémur), le développement pré-sevrage et reproductif, le développement neurologique (incluant des évaluations de la mémoire et de l'apprentissage), l'accouplement et la fertilité ou les paramètres de l'hystérotomie.

▪ Données additionnelles issues du Briggs

Pour des doses de 0,2 à 5 fois celles utilisées en clinique, administrées durant l'organogénèse chez le rat, la souris et le lapin, des malformations, essentiellement craniofaciales ont été observées à toutes les doses. Aux plus hautes doses étaient observées des diminutions de poids fœtaux et des retards d'ossification. Cette donnée sur les anomalies craniofaciales n'est pas spécifiée dans le RCP rubrique sécurité préclinique, il faudrait qu'elle le soit.

17.2 Données pharmacocinétiques

Le topiramate traverse le placenta (petit poids moléculaire, peu de liaisons protéiques, peu métabolisé, et demi vie longue) et se retrouve dans le sang de cordon à des concentrations équivalentes aux concentrations plasmatiques maternelles (Ohman *et al.*, 2002).

17.3 Risque malformatif

17.3.1 Fréquence globale de malformations et estimations de risque

Les études disponibles sont résumées dans le Tableau 39. La fréquence globale de malformations majeures suite à une exposition *in utero* au topiramate a été étudiée dans 14 études (Chambers *et al.*, 2005 ; Morrow *et al.*, 2006 ; Hunt *et al.*, 2008 ; Ornoy *et al.*, 2008 ; Molgaard-Nielsen *et al.*, 2011 ; Hernandez-Diaz *et al.*, 2010 et 2012 ; Green *et al.*, 2012 ; Margulis *et al.*, 2012 ; Kallen *et al.*, 2013 ; Castilla-Puentes *et al.*, 2014 ; Veiby *et al.*, 2014 ; Tennis *et al.*, 2015 ; Vajda *et al.*, 2016 et Tomson *et al.*, 2018).

▪ Etudes prospectives

¹⁷ A noter que le topiramate est également inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

○ **Avec un groupe témoin non épileptique non traité**

Ornoy et al., 2008 : étude prospective conduite à partir des appels au centre d'information sur la tératogénicité israélien, entre janvier 1996 et décembre 2006. Les auteurs ont comparé les issues de grossesses des femmes enceintes exposées au topiramate (n = 52 ; 29 en monothérapie et 23 en polythérapie) à celles des femmes ayant appelé pendant la même période mais n'ayant pas été traitées par une substance tératogène (n = 212 grossesses dont 198 naissances vivantes). Chez les 52 femmes exposées au topiramate (dont une grossesse gémellaire), ont été rapportées : 6 avortements spontanés (11,3 %), 5 avortements volontaires (9,4 %), 1 grossesse ectopique et 41 naissances vivantes, dont **4 malformations majeures (4/41 = 9,8 %) parmi lesquelles 2 malformations non génétiques (2/41 = 4,9 %** ; 1 cas de « pulmonary artery stenosis » (475 mg/j de topiramate) et 1 cas de « multiple brain cysts » (50 mg de topiramate + 800 mg/j valproate + 1 mg/j de clonazepam) chez un enfant décédant à J2 post partum). En comparant les issues de grossesses des femmes exposées au topiramate (en mono- et polythérapie, 52 enfants), les auteurs ne retrouvent pas de différence statistiquement significative avec le taux de malformations observé pour le groupe contrôle non exposé (3,4 % (7/206)). Si le taux de malformations congénitales majeures, le taux de prématurité et l'âge gestationnel à la naissance ne diffèrent pas de ceux du groupe contrôle, les auteurs rapportent une augmentation statistiquement significative d'avortements spontanés, qui n'est plus significative après ajustement sur l'âge gestationnel lors de l'appel, l'âge maternel, les antécédents d'avortements et le tabagisme.

Hernandez-Diaz et al., 2012. Registre observationnel, prospectif Nord-Américain (Etats Unis et Canada) établi à Boston en 1997 (registre NAAED) Ce registre intègre des cas prospectifs « purs », pour lesquels aucune information sur l'issue de grossesse n'est connue lors de l'inclusion et des cas prospectifs « traditionnels », pour lesquels quelques informations sur le fœtus sont connues, typiquement suite à l'échographie réalisée entre 16 et 20 SG. Les dernières données publiées concernent la période d'étude (1997 – 2011) et les fréquences de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à une monothérapie antiépileptique utilisée au cours du 1^{er} trimestre de grossesse ont été comparées à deux groupes contrôles : (i) population contrôle composée de femmes enceintes de l'entourage (amis et famille) non exposées aux antiépileptiques (ii) population de femmes enceintes exposées à la lamotrigine. **Ce registre inclut 359 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre et rapporte 15 cas de malformations majeures, soit un taux de malformation de 4,2 % (2,4 – 6,8).** Une augmentation statistiquement significative de risque est rapportée chez les enfants exposés *in utero* au topiramate par rapport au groupe contrôle interne non exposé RR = 3,8 (1,4 – 10,6). A noter que dans le cadre de cette évaluation, le laboratoire a fourni une mise à jour des données de ce registre (données non publiées). Dans les données actualisées au 1^{er} janvier 2015, il est rapporté 20 cas de malformations parmi les 441 grossesses exposées au topiramate seul, soit une fréquence de 4,5% (2,8 – 6,9). Une augmentation statistiquement significative de risque est observée par comparaison au groupe interne non exposé (n = 525) avec un RR = 3,3 (1,4 – 7,7) et par rapport au groupe contrôle externe avec un RR = 2,0 (1,2 – 3,3) (en ne conservant que les 14 cas de malformations diagnostiquées avant l'âge de 5 jours pour permettre la comparaison). Ces données étant du même ordre de grandeur que celles publiées, l'utilisation des données publiées a été retenue. Par contre, cette actualisation des données fait apparaître une comparaison à un groupe externe, et montre ainsi un risque significativement augmenté de malformations majeures après exposition au topiramate en monothérapie au premier trimestre *versus* un groupe témoin externe non exposé. L'effectif de 359 grossesses incluses et la méthodologie utilisée rendent ce résultat relativement crédible.

○ **Avec un groupe témoin épileptique non traité**

Vajda et al., 2014 (Registre Australien). Registre observationnel, prospectif fondé en 1998 incluant des femmes traitées par antiépileptiques, quelle que soit l'indication. Les patientes qui n'ont pas été exposées à un antiépileptique au 1^{er} trimestre étaient incluses dans un groupe témoin. Sur la période d'étude (1998 - 2013) et après exclusion des grossesses ayant conduit à un avortement spontané, 1725 grossesses ont été colligées, parmi lesquelles 153 non exposées à des antiépileptiques au 1^{er} trimestre. Parmi les 1572 grossesses exposées à un antiépileptique au moins au 1^{er} trimestre, 1141 recevaient une monothérapie antiépileptique. Les données ne mettent pas en évidence d'augmentation de la fréquence globale de malformations chez les enfants nés de femmes exposées au **topiramate en monothérapie au moins au 1^{er} trimestre de grossesse, avec un taux de 2,4 % (1/42) versus 3,3 % (5/153) pour le groupe témoin RR = 0,73 (0,09 - 6,07).** A noter dans cette étude, en polythérapie, le nombre de malformation avec topiramate dans cette étude est plus important (14.1%). Après régression logistique, le risque de malformation majeure avec le topiramate (mono et polythérapie) est significatif. Dans la mise à jour publiée en 2016, les données vont dans le même sens, avec un taux de malformations de 1,96 % (1/51) chez les enfants nés de mères traitées par topiramate *versus* 2,19 % (4/183) pour les enfants nés de mères épileptiques non exposées aux antiépileptiques, soit RR = 0,90

(0,10 - 7,85) ([Vajda et al., 2016](#)). A noter que les données de ce registre sont incluses dans le registre EURAP.

- **Avec un groupe témoin épileptique traité par un autre antiépileptique**

Lamotrigine

Parmi les deux registres prospectifs ayant comparé la fréquence globale de malformation chez les enfants exposés *in utero* aux topiramate à celle d'enfants nés de mères épileptiques traitées par lamotrigine, une augmentation du risque de malformations est rapportée, celle-ci n'atteignant la significativité statistique que dans le registre comportant le plus grand nombre de grossesses exposées au topiramate.

[Tomson et al., 2018](#) (Registre EURAP). Registre international, observationnel et prospectif lancé en 1999 en Suède et en Italie et recueillant actuellement des données issues de 42 pays (Europe, Australie, Asie, Amérique du Sud et Afrique). Ce registre ne restreint pas l'inclusion sur l'indication du traitement antiépileptique. Sur la période d'étude (1999 – 2016), les 7555 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse à une monothérapie antiépileptique ont conduit à 7275 nouveau-nés vivants, 43 morts périnatales et 37 interruptions thérapeutiques de grossesses en raison d'anomalies fœtales. Dans ce registre **6 cas de malformations majeures sont identifiées parmi les 152 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre, soit une fréquence de 3,9 % (1,5 – 8,4)**. Par comparaison au groupe traité par lamotrigine (toutes concentrations) pour lequel un taux de malformation de 2,9 % (2,3 – 3,7) est rapporté, une augmentation non statistiquement significative de risque est rapportée chez les enfants exposés *in utero* au topiramate, avec un OR égal à 1,4 (0,6 - 3,2) (analyse statistique non fournie par les auteurs, calculée en interne).

[Hernandez-Diaz et al., 2012](#). Dans le registre prospectif Nord-américain antiépileptique et grossesse susmentionné, ayant recensé **15 cas de malformations majeures parmi les 359 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre (soit 4,2 % (2,4 – 6,8))**, les auteurs mettent en évidence une augmentation statistiquement significative par rapport au groupe traité par lamotrigine pour lequel un taux de malformation de 2 % est rapporté (31/1562), soit un RR = 2,2 (1,2 – 4,0) (ou RR = 2,5 (1,2 - 5,2), en restreignant aux cas purement prospectifs).

Carbamazépine

[Morrow et al., 2006](#) : registre observationnel, prospectif réunissant le registre du Royaume Uni et d'Irlande (UKEPR), sur un effectif plus faible de grossesses exposées au topiramate au 1^{er} trimestre. Le registre inclut les grossesses des femmes épileptiques, traitées ou non par antiépileptiques, en mono- ou polythérapie au 1^{er} trimestre de grossesse. Sont exclues les grossesses recueillies rétrospectivement, celles pour lesquelles un traitement antiépileptique n'a été administré qu'au 2nd ou 3^{ème} trimestre de grossesse. Les données disponibles pour le topiramate sur la période 1996 – 2005 font état de **2 malformations majeures (une fente labio-palatine et un hypospadias) parmi les 28 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre, soit un taux de malformations majeures de 7,1 % (2,0 % – 22,6 %)**. Par comparaison à la fréquence observée dans le groupe traité par carbamazépine (2,2 % ; 20/900), les auteurs rapportent une augmentation de risque, non statistiquement significative (ORa = 3,46 (0,73 - 16,39), avec ajustement sur l'âge à l'accouchement, la parité de la mère, les antécédents familiaux de malformations, l'utilisation péri-conceptionnelle d'acide folique et le sexe de l'enfant. Une fréquence de malformations de 3,5 % (1,8 – 6,8) est rapportée chez les femmes épileptiques non traitées par antiépileptiques (8/227). Sur ce même registre, en étendant la période d'étude (1996 - 2007), [Hunt et al., \(2008\)](#) rapportent 3 cas de malformations majeures (deux fentes labio-palatines et un hypospadias) parmi les 62 naissances nouveau-nés exposés *in utero* au topiramate en monothérapie, soit un taux de malformations majeures de 4,8 % (1,7 – 13,3 %). Dans cette étude, aucune comparaison n'a été établie avec un groupe contrôle. Dans le cadre d'un congrès, [Kennedy et al., 2010](#) publient un résumé sur la mise à jour des données du registre (1996 - 2009) et rapportent les mêmes 3 cas de malformations majeures parmi les 79 expositions *in utero* au topiramate en monothérapie, soit un taux de malformations majeures de 3,8 % (1,3 – 10,6 %). Dans cette étude, les données ne sont pas assez détaillées pour tirer de conclusions sur le topiramate.

- **Etudes rétrospectives**

- **Sans comparateur**

[Castilla-Puentes et al., 2014](#) : étude rétrospective portant sur les données de pharmacovigilance du laboratoire titulaire de l'Autorisation de mise sur la marché (Janssen), depuis la mise sur le marché (juillet 1995) et jusqu'au 30 avril 2011. Sont extraits les cas d'exposition au cours de la grossesse, à du topiramate en monothérapie, quel que soit la période d'exposition et l'indication. Sur la période, 1163

cas d'exposition ont été recensés, parmi lesquels 50 % dans l'indication épilepsie, 20% dans la migraine, 11% dans d'autres indications et 19 % pour lesquels l'indication n'est pas précisée. Les issues de grossesses sont connues dans 50,6 % des cas (589/1163), parmi lesquelles : 97 avortements spontanés (16,5 %), 18 morts fœtales tardives (3,1 %), 430 naissances vivantes (73 %) parmi lesquelles 54 nouveau-nés présentant une ou des malformations. Les auteurs précisent que les malformations les plus fréquemment rapportées dans cette série sont les fentes oro-faciales (21 cas), les communications inter-ventriculaires et les hypospadias. Cette étude basée sur les données de pharmacovigilance, incluant des données colligées rétrospectivement ne permet pas d'estimer une fréquence de malformations.

[Chambers et al., 2005](#) : étude rétrospective conduite à partir des appels au centre d'information sur la tératogénicité californien, jusqu'à janvier 2005. Aucune malformation rapportée parmi les 12 enfants nés de mères traitées par topiramate (sans précision sur le trimestre d'exposition ni sur la co-exposition à d'autres substances).

○ **Avec un groupe témoin non traité épileptique ou non**

[Kallen et al., 2013](#). Etude rétrospective d'enfants nés de mères épileptiques entre 1996 et 2011 en Suède, avec un recueil prospectif des données. La cohorte est constituée grâce au croisement du registre suédois des naissances, du registre suédois des malformations et des dossiers médicaux hospitaliers. Les enfants exposés aux antiépileptiques en début de grossesse (n = 4437) sont identifiés à partir du registre suédois des naissances, parmi lesquels 49 enfants exposés *in utero* au topiramate seul, dont 6 présentant une malformation « relativement sévère », à savoir, 2 polydactylies, 1 coarctation de l'aorte, 1 syndrome polymalformatif (avec fente labiopalatine, transposition des gros vaisseaux et hypospadias), 1 Down syndrome et 1 sténose du pylore. Après ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle, les auteurs mettent en évidence un excès de risque malformatif pour le topiramate par rapport aux autres enfants inclus dans les registres (ORa = 3,73 (1,97 - 8,11)). Néanmoins 2 malformations ne rentrent pas dans le champ des malformations majeures non génétiques (comme habituellement considéré), soit une fréquence de malformations majeures non génétiques de 8,2 % (4/49), sans pouvoir réaliser d'analyse statistique.

[Veiby et al., 2014](#) : étude rétrospective conduite à partir du registre médical norvégien des naissances incluant tous les accouchements (> 12 semaines de grossesse), sur la période 1999 – 2011, rapportent 2 cas de malformations parmi les 48 femmes enceintes exposées au topiramate en monothérapie pendant la grossesse (sans précision sur le trimestre), soit une fréquence de 4,2 %. Une fréquence de 2,9 % est observée dans le groupe contrôle composé des enfants nés de mères non épileptiques (n = 771412), la différence n'étant pas statistiquement significative, avec un RR = 1,66 (0,40 - 6,85). Les estimations de risque sont ajustées sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme et les pathologies chroniques maternelles (autre que l'épilepsie). En outre, il est à noter que la fréquence de malformations chez les enfants nés de mères épileptiques non traitées est semblable (2,8 % ; 106 /3773) à celui du groupe contrôle non épileptique non traité.

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 majeure (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)) ([ANSM/CNAM 2017](#)).

[Margulis et al., 2012](#) : étude cas-témoin qui ne retrouve pas de différence statistiquement significative d'exposition au topiramate seul entre les enfants porteurs d'une malformation et ceux n'en présentant pas. Cette étude conduite à partir des données du Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (BDS) de 1997 à 2009 et du National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) de 1997 à 2007 s'intéresse aux expositions au topiramate seul au 1^{er} trimestre de grossesse et au risque de fentes orales (labiales +/- palatines). Cette étude compare l'exposition au topiramate à l'absence d'utilisation d'antiépileptiques pendant la période péri-conceptionnelle entre les mères d'enfants porteurs de malformations et les mères-contrôles de chaque étude séparément puis en les poolant. S'agissant du risque global de malformations, en compilant les données des 2 sources, il ressort que parmi les 33620 enfants porteurs de malformations, 15 enfants ont été exposés au topiramate et que parmi les 15373 enfants nés sans malformation, 6 ont été exposés au topiramate, soit un OR = 1,01 (0,37 – 3,22).

A noter que [Moolgard Nielsen et al., 2011](#), à partir du registre des naissances danois ne montre pas d'augmentation du risque de malformations avec topiramate en mono et polythérapie pendant la grossesse (ORa = 1,44 (0,58 - 3,58) *versus* un groupe témoin non exposé (n=836263)).

De même, [Green et al., 2012](#), ne montre aucun risque significatif de malformations à l'exposition au topiramate, mono-ou polythérapie, *versus* différents groupes de témoins (exposés aux autres antiépileptiques, épileptiques non traitées, aléatoire...).

▪ Méta-analyse

A noter qu'une méta-analyse (publiée sous forme de Résumé, [Day et al., 2011](#)) a compilé les informations de 4 études publiées antérieurement : [Hernandez-Diaz et al., 2010](#) (USA), [Ornoy et al., 2008](#) (Israël), [Hunt et al., 2008](#) (UKEPR) et [Vajda et al., 2007](#) (Australie). Cet article ne retrouvait pas d'augmentation du risque tératogène global lorsque les 4 publications étaient compilées (RR = 1,03 (0,55 – 1,98)), avec un taux de malformation de 3,5 % (1,8 – 5,4) chez les femmes exposées au topiramate au cours de la grossesse *versus* 3,4 % (1,9 – 4,8) dans la population contrôle. A titre indicatif, en réitérant cette méta-analyse, avec les données mises à jour de ces différentes études, il est identifié un excès du risque tératogène global statistiquement significatif, environ d'un facteur 2-3, par rapport à un groupe contrôle non épileptique non traité ou par rapport à un groupe contrôle traité par lamotrigine (avec un poids important de l'étude de [Hernandez-Diaz et al., 2012](#)).

[Weston et al., 2016](#). Revue de la littérature et méta-analyses réalisées à partir des données publiées jusqu'en septembre 2015. Sont incluses les études de cohortes prospectives, des études de cohortes constituées à partir des registres de grossesse et les essais cliniques randomisés, constituées de femmes épileptiques traitées par antiépileptique en monothérapie. Deux groupes contrôles sont considérés : les femmes non épileptiques et les femmes épileptiques non traitées par antiépileptique au cours de leur grossesse, puis des comparaisons entre les antiépileptiques sont réalisées. Le critère principal étudié est le taux de malformations majeures. Quatre groupes de malformations (anomalie de fermeture du tube neural, malformations cardiaques, fentes faciales/malformations craniofaciales et les malformations du squelette ou des membres) ont également été étudiés en critère secondaire. La revue de la littérature a permis d'identifier 50 études publiées, dont 31 utilisées pour réaliser les méta-analyses. 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.

Tableau 39 : Taux global de malformations observés dans les études portant sur le topiramate en monothérapie et estimations de risque

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Nombre de malformati ons	% de malformations (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformations (IC95)	
ETUDES PROSPECTIVES									
Morrow <i>et al.</i> , 2006 Hunt <i>et al.</i> , 2008 Kennedy <i>et al.</i> , 2010 (Registre UKEPR) – 1 ^{er} Trimestre	UK - Irlande (1996-2005) (Prospectif)	28	2	7,1 % (2,0 – 22,6)	Groupe traité par carbamazépine	900	20	2,2% (1,4 – 3,4)	3,46 (0,73-16,39) [†]
					Groupe épileptique non traité	227	8	3,5% (1,8 – 6,8)	/
	UK - Irlande (1996-2007) (Prospectif)	62	3	4,8 % (1,7 – 13,3)	/	/	/	/	/
	UK - Irlande (1996-2009) (Prospectif)	79	3	3,8 % (1,3 – 10,6)	Groupe non traité	445	/	/	/
Ornoy <i>et al.</i> , 2008 (Centre d'information sur la tératogénicité) – 1 ^{er} Trimestre	Israël (1996 - 2006) (Prospectif)	29	1 (non génétique)	3,4 %	Groupe non épileptique non traité	206	7	3,4 %	/
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP) – 1 ^{er} Trimestre	International (42 pays) (1999 – 2016) (Prospectif)	152	6	3,9 % (1,5 – 8,4)	Groupe traité par lamotrigine	2514	74	2,9 % (2,3 - 3,7)	1,4 (0,6 - 3,2) (non calculé par les auteurs)
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED) – 1 ^{er} Trimestre	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	359	15	4,2 % (2,4 – 6,8 %)	Groupe traité par lamotrigine	1562	31	2,0 % (1,4 – 2,8)	2,2 (1,2 – 4,0) ^{†††} 2,5 (1,2 – 5,2) ^{†††}
					Groupe non épileptique non traité	442	5	1,1 % (0,37 – 2,6)	3,8 ^{†††} (1,4 – 10,6)
					Groupe non épileptique non traité	525	/	/	3,3 (1,4 – 7,7)
	(1997-2015) Non publié	441	20	4,5% (2,8 – 6,9)	Groupe externe	/	/	/	2,0 (1,2 – 3,3) (en restreignant aux 14 malfo. diagnostiquées avant l'âge de 5 jours)
Vajda <i>et al.</i> , 2016 (Registre Epilepsie) – 1 ^{er} Trimestre	Australie (1998-2013) (Prospectif)	51	1	1,96 %	Groupe épileptique non traité	183	4	2,19 %	0,90 (0,10 - 7,85)

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Nombre de malformati ons	% de malformations (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformations (IC95)	
ETUDES RETROSPECTIVES									
Chambers <i>et al.</i> , 2005 (Centre d'information sur la tératogénicité) [Résumé]	Californie (jusqu'à 2005) (Rétrospectif)	12	0	0	/	/	/	/	/
Moolgard Nielsen <i>et al.</i> , 2011 (Registre) – 1 ^{er} Trimestre	Danemark (1996 - 2008) (Rétrospectif)	108**	5**	4,6 %**	Groupe non traité	836263	19911	2,4 %	1,44 (0,58 – 3,58)**
Green <i>et al.</i> , 2012 (Wolters Kluwer Pharma Solutions database) – 1 ^{er} Trimestre	(2002 – 2010) (Rétrospectif)	870**	37**	4,25 %**	Groupe exposé aux autres antiépileptiques	3615		3,21 %	1,33 (0,92 – 1,90)**
					Groupe migraine	26865		3,79%	1,12 (0,81 - 1,55)**
					Groupe épileptique	2607		4,33%	0,98 (0,68 - 1,41)**
					Groupe diabétique	13062		6,58%	0,65 (0,47 - 0,89)**
					Groupe aléatoire	99761		3,77 %	1,13 (0,82 - 1,55)**
Margulis <i>et al.</i> , 2012 (Cas-témoin) – 1 ^{er} trimestre - Slone epidemiology center birth defect study - National birth defects prevention study	USA (1997 – 2009) (1997 - 2007) (Rétrospectif)	21	15	0,45 ‰ d'exposés au TOP dans le groupe malformé	Groupe non traité par antiépileptique	48972	33605	0,39 ‰ exposés au TOP dans le groupe non malformé	1,01 (0,37 – 3,22)
Kallen <i>et al.</i> , 2013 (Croisement de registres Suédois) – Début de grossesse	Suède (1995-2001) (Rétrospectif)	49	6 relativeme nt sévères	12,2 %	Population générale	1575847	49499	3,1 %	3,73 (1,97 - 8,11) +
			4 majeures non génétiques	8,2 %	Population générale	/	/	/	Non calculable
Castilla-Puentes <i>et al.</i> , 2014 (Données de PV du laboratoire) – Pendant la grossesse	Monde (1995 – 2011) (Rétrospectif)	589 (issues connues)	54	/ (Données rétrospectives)	/	/	/	/	/

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible			Population contrôle				Estimations de risque (IC95)
		Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Nombre de malformati ons	% de malformations (IC95)	Type	Nombre de grossesses exposées	Nombre de malformati ons	% de malformations (IC95)	
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre) – Pendant la grossesse	Norvège (1999 – 2011) (Rétrospectif)	48	2	4,20 %	Groupe non épileptique non traité	771412	/	2,9 %	1,66 (0,40 - 6,85) ^{††}
Tennis <i>et al.</i> , 2015 (Registre) – 1^{er} trimestre	USA (1997 – 2011) (Rétrospectif)	1945 ^{**}	107 ^{**}	5,5 % ^{**} (4,49 – 6,51)	Groupe non traité par antiépileptiques (mais traitées précédemment)	13512	513	4,05 % (3,69 – 4,40)	/
					Groupe non traité par topiramate, apparié sur l'indication	13614	462	3,39 % (3,09 – 3,70)	/
ANSM/CNAM (2017)	France (2011 - 2015) (Rétrospectif)	521	12	2,3%	Groupe non traité par antiépileptique	1886110	18663	0,98%	OR ajusté sur l'âge, année issue de grossesse, acide folique 2,3 (1,3-4,1)
META-ANALYSES									
Weston <i>et al.</i> , 2016 Méta-analyse	Méta-analyse (jusqu'à 2015)	473	/	4,28 % (2,65 – 6,29)	Groupe non épileptique	442	5	/	3,69 (1,36 – 10,07)
					Groupe épileptique non traité	688	14	/	1,99 (0,65 – 6,08)

^{**} : mono et polythérapie. [†]Ajustement sur l'âge à l'accouchement, la parité de la mère, les antécédents familiaux de malformations, l'utilisation péri-conceptionnelle d'acide folique et le sexe de l'enfant. ^{††}Ajustement sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme, la supplémentation en folate et les pathologies maternelles chroniques (autre que l'épilepsie) ; ^{†††}Facteurs de confusion considérés (mais sans impact) : âge maternel, ethnicité, niveau d'éducation, consommation d'alcool, tabagisme, supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique, consommation de drogues, l'année et maladies chroniques. ^{††††} Ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle

17.3.2 Types de malformations observées

▪ Fentes orales :

Certaines études considèrent le risque de fentes orales (fentes labiales +/- palatines) ou précisent les malformations rapportées ([Ornoy et al., 2008](#) ; [Hunt et al., 2008](#) ; [Molgaard-Nielsen et al., 2011](#) ; [Margulis et al., 2012](#) ; [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) ; [Green et al., 2012](#) ; [Koo et Zavras, 2013](#) ; [Castilla-Puentes et al., 2014](#) ; [Mines et al., 2014](#) ; [Vajda et al., 2014](#) ; [Alsaad et al., 2015](#) et [Hernandez-Diaz et al., 2018](#)). Les résultats des études considérant l'exposition au topiramate en monothérapie, pendant le 1^{er} trimestre de grossesse (au minimum) sont considérés ci-après (Tableau 40).

Deux études réalisées sur la base des données de pharmacovigilance rapportent une sur-représentation des fentes orales. En effet, dans l'étude rétrospective de [Castilla-Puentes et al., 2014](#) portant sur les données de pharmacovigilance du laboratoire titulaire de l'Autorisation de mise sur la marché (Janssen), depuis la mise sur le marché (juillet 1995) et jusqu'au 30 avril 2011, les auteurs rapportent 21 cas de fentes labiales et/ou palatines parmi les 72 malformations rapportées après exposition au topiramate en monothérapie, quel que soit la période d'exposition et l'indication. De la même manière, [Koo et Zavras, 2013](#) dans leur étude rétrospective de disproportionnalité conduite à partir de la base de données des effets insérables de la FDA, sur la période 2004 – 2009, rapportent une fréquence supérieure de malformations orales pour le topiramate, par rapport à la fréquence de tous les autres effets indésirables contenus dans la base de données. Si ces études constituent un signal potentiel de malformations orales, elles ne permettent pas d'établir d'association au sens épidémiologique. De plus, il est à noter qu'elles pâtissent d'un manque d'information sur les antécédents des patients, la durée et la nature du traitement (notamment en termes de traitements concomitants), ne permettant pas d'identifier et d'analyser les facteurs de risque potentiel.

Les études prospectives d'[Ornoy et al., 2008](#) et de [Vajda et al., 2014](#), incluant respectivement 29 et 42 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre, ne rapportent aucun cas de fente orale. *A contrario*, les données issues du registre Epilepsie et Grossesse du Royaume Uni et du Registre Nord-américain antiépileptique et grossesse rapportent une fréquence élevée de fentes orales. En effet, [Hunt et al., 2008](#) retrouvent 2 cas de fentes parmi les 70 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre soit 2,9 % (*versus* 0,2 % en population générale au Royaume Uni). De la même manière, [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) rapportent 5 cas de fentes parmi les 359 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre soit 1,4 % (*versus* 0,11 % dans le groupe contrôle non exposé). Les dernières données non publiées font état de 5 fentes labiopalatines sur 441 femmes exposées, soit un risque absolu de 11,3 ‰ (95% CI: 4,2 - 25 ‰) *versus* 1,2 ‰ dans le groupe contrôle (risque x 10).

Ces observations sont confirmées par l'étude cas-témoin conduite par [Margulis et al., 2012](#), concernant les expositions au topiramate seul au premier trimestre de la grossesse et le risque de fentes orales (labiales +/- palatines), conduite à partir des données du Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (BDS) de 1997 à 2009 et du National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) de 1997 à 2007. Cette étude cas-témoins s'intéresse aux expositions en monothérapie et au premier trimestre et compare à l'absence d'utilisation d'antiépileptiques pendant la période péri-conceptionnelle entre les mères d'enfants porteurs de fentes et les mères-contrôles de chaque étude séparément puis en les poolant. L'étude inclut 3041 cas d'enfants présentant une fente orale et 15373 témoins sans malformation, parmi lesquels respectivement 7 et 6 enfants exposés *in utero* au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre de grossesse. Ainsi, un lien statistiquement significatif est établi entre l'exposition *in utero* au topiramate et les fentes orales, avec un OR = 5,36 (1,49 – 20,07) en compilant les 2 sources de données. A noter que l'augmentation de risque n'est pas statistiquement significative en se basant sur les données du National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) (OR = 3,6 (0,7 - 20)), mais l'est en considérant les données du Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (BDS) (OR = 10,1 (1,1 - 129,2)). Les auteurs concluent à l'existence d'un risque de fentes orales associé à la prise de topiramate au premier trimestre.

De la même manière, l'étude rétrospective de [Mines et al., 2014](#) établie par croisement de bases de données (de remboursement et de dossiers médicaux) sur la période 1997 – 2010, retrouve une augmentation statistiquement significative de la prévalence de fentes orales en considérant les expositions en mono- et polythérapie. Les auteurs précisent que les associations sont légèrement atténuées après exclusion des femmes en polythérapie, l'augmentation n'atteignant plus la significativité statistique en comparant les femmes enceintes exposées au topiramate au 1^{er} trimestre de grossesse (Prevalence ratio = 2,2 (0,8 – 6,4)) aux femmes non traitées par antiépileptiques (mais qui l'étaient avant la grossesse), tandis qu'elle reste significative statistiquement par comparaison aux femmes enceintes

appariées sur l'indication et non exposées au topiramate au 1^{er} trimestre de grossesse (PR = 5,7 (1,8 - 18,6)). Les auteurs n'observent pas de différence de risque de fentes orales entre les femmes exposées à des doses de topiramate inférieures à 100 mg/dl et celles exposées à des doses supérieures ou égales à 100 mg/dl.

Des résultats similaires sont par [Hernandez-Diaz et al., 2018](#) dans leur étude nichée dans une cohorte en population générale (Medicaid) de plus de 1,3 million de femmes dont la grossesse a débouché sur une naissance vivante. Ces femmes ont été incluses dans le Medicaid entre 2000 et 2010 au moins trois mois avant la conception de l'enfant, avec un suivi au moins après l'accouchement. Globalement, les auteurs rapportent un risque de fentes labio-palatines diagnostiquées à la naissance était de 4,1 ‰ parmi les enfants exposés *in utero* au topiramate, contre 1,14 ‰ parmi les enfants non exposés, soit un risque relatif statistiquement significatif de 2,9 et de 2,7 en ne considérant que les monothérapies. Les résultats vont dans le sens d'une relation dose-effet puisque les auteurs observent que la prise de topiramate lors du premier trimestre de grossesse est associée à un risque accru de fentes labio-palatines non significatif à des doses quotidiennes égales ou inférieures à 100 mg, mais significatif à des doses supérieures à 100 mg, multiplié par 5,2 par rapport à des enfants non exposés.

En compilant les études susmentionnées, [Alsaad et al., 2015](#) rapportent une augmentation statistiquement significative de risque de fentes orales chez les enfants exposés *in utero* au topiramate. Dans cette méta-analyse conduite à partir des articles publiés entre le 1^{ier} janvier 1996 (date de mise sur le marché) et le 30 septembre 2014, les études incluant un groupe exposé au topiramate au cours du 1^{er} trimestre de grossesse et un groupe témoin n'ayant pas été exposé au topiramate ont été sélectionnées. Ainsi, les auteurs retiennent 5 études de cohorte et 1 étude cas-témoins dans leur méta-analyse ([Molgaard-Nielsen et al., 2011](#) ; [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) ; [Green et al., 2012](#) ; [Margulis et al., 2012](#) ; [Vajda et al., 2013](#) et [Mines et al., 2014](#)). En compilant les résultats, les auteurs trouvent une incidence de fentes orales de 0,36 ‰ (0,25 – 0,48) chez les femmes exposées *in utero* au topiramate, soit une survenue 6 fois supérieure à celle observée chez les femmes non exposées au topiramate (0,07 ‰), avec un OR = 6,26 (3,13 – 12,51). Il convient de noter que cette méta-analyse inclut des études ne distinguant pas les mono-expositions des poly-expositions ([Molgaard-Nielsen et al., 2011](#) ; [Green et al., 2012](#) ; [Mines et al., 2014](#)) et que les auteurs ont pris en compte les estimations de risque bruts (sans ajustement).

De plus, l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM rapporte que comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les enfants nés de grossesses exposées au topiramate en monothérapie (N=521) avaient un risque significativement plus élevé de fente labiale (OR : 6,7 [1,4-19,6]) ([ANSM/CNAM 2017](#)).

A titre indicatif, en additionnant les données des études prospectives avec une exposition au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre, il est retrouvé 7 cas de fentes (2 + 5 + 0 + 0) sur 492 expositions (62 + 359 + 29 + 42), soit un taux de 1,4 ‰.

Tableau 40 : Résumé des études s'intéressant aux fentes orales après exposition *in utero* au topiramate et estimations de risque

Etude	Méthodologie	Population cible				Population contrôle	
		Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Nombre de fentes orales (n)	% de fentes orales (IC 95%)	Estimation de risque	Type	% de fentes orales (n/N)
ETUDES PROSPECTIVES							
Hunt <i>et al.</i> , 2008 (Registre UKEPR) – 1 ^{er} Trimestre	UK - Irlande (1996 - 2007) (Prospectif)	62	2	0,03 %	/	/	/
		178**	4**	2,2 % ** (0,9 – 5,6)	Risque x 11 (Pas analyse statistique)	Population générale	0,2 %
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED) – 1 ^{er} Trimestre	USA - Canada (1997 - 2011) (Prospectif)	359	5 fentes labiales	1,4 % (0,51 – 3,1)	Risque x 13 (Pas analyse statistique) (Dernière mise à jour : Risque x 10)	Population contrôle externe	0,11 % (nr/206 224)
Ornoy <i>et al.</i> , 2008 (Centre d'information sur la tératogénicité) – 1 ^{er} Trimestre	Israël (1996 - 2006) (Prospectif)	29	0	0	/	/	/
Vajda <i>et al.</i> , 2014 (Registre Epilepsie) – 1 ^{er} Trimestre	Australie (1998-2013) (Prospectif)	42	0	0	Groupe épileptique non traité	/	/
ETUDES RETROSPECTIVES							
Green <i>et al.</i> , 2012 (Wolters Kluwer Pharma Solutions database) – 1 ^{er} Trimestre	(2002 – 2010) (Rétrospectif)	870**	2** fentes orales	0,23 %**	1,39 (0,28 – 6,85)**	Groupe exposé aux autres AEDs	0,17% (6/3615)
					1,47 (0,36 - 6,06)**	Groupe migraine	0,16 % (nr/26865)
					0,75 (0,16 - 3,52)**	Groupe épileptique	0,31 % (nr/2607)
					0,88 (0,21 - 3,67)**	Groupe diabétique	0,26 % (nr/13062)
					1,44 (0,36 – 5,81)**	Groupe aléatoire	159/99761
Koo et Zavras, 2013 Détection de signal par analyse de disproportionnalité	Base de pharmacovigilance de la FDA (2004 – 2009) (Rétrospectif)		2 fentes orales		ROR† = 53,99	Effets adverses rapportés dans l'intégralité de la base de pharmacovigilance	
Castilla-Puentes <i>et al.</i> , 2014 (Données de PV du laboratoire) – Pendant la grossesse	Monde (1995 – 2011) (Rétrospectif)	589 issues connues)	21	21 parmi les 72 malformations observées (29 %) sur 54 enfants			

Etude	Méthodologie	Population cible				Population contrôle	
		Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Nombre de fentes orales (n)	% de fentes orales (IC 95%)	Estimation de risque	Type	% de fentes orales (n/N)
Mines <i>et al.</i> , 2014 (Registre) – 1 ^{er} trimestre	USA (1997 – 2011) (Rétrospectif)	1945** 1745	7** ?	0,36 %** (0,09 – 0,63)	PR* = 2,8 (1,1 – 7,1) PR* = 2,2 (0,8 – 6,4) (après exclusion des femmes en polythérapie)	Groupe non traité par AEDs (mais traitées précédemment)	0,14 % (20/13512)
					PR* = 6,5 (2,1 – 20,2) PR* = 5,7 (1,8 – 18,6) (après exclusion des femmes en polythérapie)	Groupe non traité par topiramate, apparié sur l'indication	0,07 % (9/13614)
Margulis <i>et al.</i> , 2012 – 1 ^{er} Trimestre (Cas-témoin) (Rétrospectif)	USA (1997 – 2009) (Slone epidemiolo. center birth defect study)	7	3 fentes orales (labio±palatine)	3 enfants exposés au TOP parmi les 781 cas de fentes	10,13 (1,09 - 129,21)	Groupe non traité par antiépileptique	2 enfants exposés au TOP parmi les 6935 dans le groupe non malformé
	USA (1997 - 2007) National birth defects prevention study	14	4 fentes orales (labio±palatine)	4 enfants exposés au TOP parmi les 2260 cas de fentes	3,63 (0,66 – 20,00)		4 enfants exposés au TOP parmi les 8438 dans le groupe non malformé
	Données poolés	21	7 fentes orales (labio±palatine)	7 enfants exposés au TOP parmi les 3041 cas de fentes	5,36 (1,49 - 20,07)		6 enfants exposés au TOP parmi les 15373 dans le groupe non malformé
ANSM/CNAM (2017)	France (2011 - 2015) (Rétrospectif)	521	3 fentes orales (labio±palatine)		6,7 (1,4-19,6)	Groupe non traité par topiramate	1671/1886110
META-ANALYSES							
Alsaad <i>et al.</i> , 2015 (Inclut : Green <i>et al.</i> , 2012 ; Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 ; Margulis <i>et al.</i> , 2012 ; Mines <i>et al.</i> , 2014 ; Molgaard-Nielsen <i>et al.</i> , 2011 ; Vajda <i>et al.</i> , 2013)	Méta-analyse (1996 – 2014) 6 études de cohortes et 1 cas-témoin avec groupes comparateurs	3420	22 fentes orales	0,6 % En incluant Hunt <i>et al.</i> , 2008 : 0,36 % (0,25 – 0,48)	6,26 (3,13 - 12,51) Prise en compte des estimations du risque brutes (sans ajustement)	Non traité par topiramate	Attendu : 0,07 %

** : mono et polythérapie ; AED : antiépileptique *ROR : Reporting odd ratio : risque d'un effet adverse spécifique par rapport aux autres pour un médicament donné, comparé à tous les effets adverses rapportés dans l'intégralité de la base ; PR : Prevalence ratio ; RR : risque relatif ; OR : odd ratio ; * : contrôlé sur l'année d'accouchement, l'indication du topiramate, l'âge maternel, le sexe de l'enfant, la région géographique, l'ethnicité et l'utilisation au 1er trimestre de la grossesse, d'autres médicaments tératogènes connus, le tabagisme, la

prématurité, la parité, le diabète, l'hypertension, l'obésité, la dispensation d'antagonistes de l'acide folique et la dispensation de valproate, carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital au cours du 1er trimestre de grossesse.

▪ **Autres types de malformations**

Les études précisant les malformations rapportées ou considérant le risque de types spécifiques de malformations (hors fentes orales) sont résumées dans le Tableau 41.

1) Hypospadias

Parmi les études considérant le risque d'hypospadias ou précisant les malformations rapportées, les études suivantes considèrent l'exposition au topiramate en monothérapie, pendant au minimum le 1^{er} trimestre de grossesse :

- [Ornoy et al., 2008](#) (étude prospective incluant 29 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre) ne rapportent aucun cas d'hypospadias ;
- [Hunt et al., 2008](#) (étude prospective basée sur le registre Epilepsie et Grossesse du Royaume Uni, incluant 70 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre) retrouvent 1 cas d'hypospadias soit ~2-3 % (*versus* 0,33 % en population générale au Royaume-Uni) ;
- [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) (étude prospective basée sur le Registre Nord-américain antiépileptique et grossesse, incluant 359 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre) retrouvent 2 cas d'hypospadias soit 1,1 % (*versus* 0,04 % dans le groupe contrôle non exposé).
- [Kallen et al., 2013](#) (étude rétrospective établie par croisement de registres Suédois, incluant 49 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre) retrouvent 1 cas d'hypospadias (non isolé) soit 2 %.
- [Castilla Puentes et al., 2014](#) (étude rétrospective sur les données de pharmacovigilance du laboratoire) rapportent 7 cas d'hypospadias parmi les 54 enfants malformés (sur 589 grossesses d'issues connues exposées au topiramate seul). Ainsi, ces données vont dans le sens d'une sur-représentation des hypospadias par rapport aux autres types de malformations (avec 13 % de fentes parmi les enfants malformés *versus* ~8 % des malformations d'après Eurocat).
- l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM rapporte que comparativement aux enfants nés de grossesses non exposées, les enfants nés de grossesses exposées au topiramate en monothérapie (N=521) avaient un risque augmenté, mais de façon non statistiquement significative d'hypospadias (OR : 3,4 [0,7-36,7]) ([ANSM/CNAM 2017](#)).

Les études ne distinguant pas les mono- et polythérapies :

- [Moolgard-Nielsen et al., 2011](#) rapportent un hypospadias et 2 malformations congénitales de l'urètre parmi les 5 cas de malformations rapportés avec le topiramate (mono et polythérapie) ;
- [Green et al., 2012](#) rapportent 7 cas d'hypospadias parmi les 37 cas de malformations rapportés avec le topiramate (mono et polythérapie) ;
- [Vajda et al., 2013](#) rapportent un sur-risque (mono et polythérapie) en comparant avec les enfants exposés *in utero* aux autres antiépileptiques, mais pas en comparant avec les enfants non exposés aux antiépileptiques ;
- [Tennis et al., 2015](#) rapportent un sur-risque (mono et polythérapie) en comparant à des femmes non exposées au topiramate mais possiblement à d'autres antiépileptiques, standardisées sur la pathologie (cohorte 3), mais pas en comparant avec les femmes anciennement exposées aux antiépileptiques (plus aucune exposition à un antiépileptique au cours des 12 mois précédant la grossesse).

A titre indicatif, en additionnant les données des études prospectives avec une exposition au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre, il est retrouvé : 3 cas d'hypospadias (1 + 2 + 0) sur 458 expositions (70 + 359 + 29), soit au taux de 0,7 % (le nombre de nouveau-nés de chaque sexe n'étant pas précisé dans toutes les études, il n'est pas possible de calculer le pourcentage chez les nouveau-nés masculins).

2) Autres types de malformations

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.

Tableau 41 : Résumé des études portant sur des malformations spécifiques (hors fentes orales) après exposition *in utero* au topiramate et estimations de risque

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Type de malformations	Commentaires
ETUDES PROSPECTIVES			
Morrow <i>et al.</i> , 2006 Hunt <i>et al.</i> , 2008 (Registre UKEPR) – 1 ^{er} Trimestre	UK - Irlande (1996-2007) (Prospectif)	- Monothérapie (malformations majeures) . 2 fentes labiopalatines . 1 hypospadias - Polythérapie (malformations majeures) dont : . 2 fentes orales (1 (+ valproate) et 1 (+ lamotrigine et phénobarbital)) . 3 sténoses du pylore (2*(+ valproate) et 1 (+ lamotrigine et levétiracetam)) . 1 hypospadias (+ valproate)	- Hypospadias : 5,1 % [0,2 – 10,1](mono et polythérapie, 2 cas en malformations mineures) => risque X14 par rapport au <u>taux attendu</u> (0,33 %) dans la population générale au Royaume Uni
Ornoy <i>et al.</i> , 2008 (Centre d'information sur la tératogénicité) – 1 ^{er} Trimestre	Israël (1996 - 2006) (Prospectif)	- 2 malformations génétiques - 2 malformations non génétiques . 1 en monothérapie : « sténose de l'artère pulmonaire » (475 mg/j de topiramate) . 1 en polythérapie : « kystes cérébraux multiples » (50 mg de topiramate + 800 mg/j valproate + 1 mg/j de clonazépam) chez un enfant décédant à J2 post partum	/
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED) – 1 ^{er} Trimestre	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	15 malformations, dont : - 2 hypospadias - 5 fentes orales - 1 anomalie cardiovasculaire (pas d'anomalie de fermeture du tube neural)	- Hypospadias : 1,1 % (restriction sur les mâles) <i>versus</i> 0,04 % dans la référence externe contrôle - Anomalie cardiovasculaire : 0,28 % <i>versus</i> 0,33 % dans la référence externe contrôle
Vajda <i>et al.</i> , 2013 et 2014 (Registre Epilepsie) – 1 ^{er} Trimestre	Australie (1998-2013) (Prospectif)	- Hypospadias : 4 cas sur 60 enfants masculins exposés <i>in utero</i> (mono et polythérapie) : 6,67 % - 3 malformations cerveau non précisées	Mono- et polythérapie : - OR hypospadias (mono et polythérapie) = 4,79 (1,46 - 15,77) vs exposition autres AEDs = 1,48 (0,32 – 6,89) <i>versus</i> non exposés aux AEDs. Régression logistique significative pour les malformations cerveau et les hypospadias.
ETUDES RETROSPECTIVES			
Moolgard Nielsen <i>et al.</i> , 2011 (Registre) – 1 ^{er} Trimestre	Danemark (1996 - 2008) (Rétrospectif)	- 1 malformation of cardiac septa - 1 cleft palate with cleft lip and Hypospadias - 1 cystic kidney disease and Congenital obstructive defects of renal pelvis and congenital malformations of ureter - 1 congenital obstructive defects of renal pelvis and congenital malformations of ureter - 1 Q29 (code ICD introuvable)	Mono- et polythérapie
Green <i>et al.</i> , 2012 (Wolters Kluwer Pharma Solutions database) – 1 ^{er} Trimestre	(2002 – 2010) (Rétrospectif)	37 malformations majeures, dont : dont 2 oral clefts (0,23 %) + 7 hypospadias (0,8 %) + 11 atrial septal defects (1,26 %) + 7 patent ductus arteriosus (0,8 %) + 2 hydrocephalus without spinabifida (0,23 %) + 1 spinabifida (0,11 %) + 1 anotia/microtia (0,11 %) + 1 anophtalmia/microphthalmia (0,11 %) + 3 pyloric stenosis (0,34 %) + 4 obstructive	Mono- et polythérapie

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Type de malformations	Commentaires
		genitourinary defect (0,46 %) + 1 renal agenesis/hypoplasia (0,11 %) + 1 congenital hip dislocation (0,11 %) + 1 reduction deformity/lower limb (0,11 %).	
Kallen <i>et al.</i> , 2013 (Registre Suédois) – 1^{er} Trimestre		6 malformations : 2 polydactylies, 1 coarctation de l'aorte, 1 syndrome polymalformatif (avec fente labiopalatine, transposition des gros vaisseaux et hypospadias), 1 Down syndrome et 1 sténose du pylore	
Castilla-Puentes <i>et al.</i> , 2014 (Données de PV du laboratoire) – Pendant la grossesse	Monde (1995 – 2011) (Rétrospectif)	54 enfants malformés (72 malformations au total) dont : . 21 fentes orales et/ou palatines (29,2 %) . ~16 cardiovasculaire / respiratoire . ~16 membres / squelettiques . ~12 malformations Système nerveux central . 7 hypospadias + Autres malformations	
Tennis <i>et al.</i> , 2015 (Registre) – 1^{er} trimestre	USA (1997 – 2011) (Rétrospectif)	- 107 malformations majeures (exclusions génétiques et syndromiques) - Etude des 10 malformations les plus fréquentes. Les systèmes cardiovasculaire et urogénitale sont les plus fréquents. - Comparaison à des femmes anciennement traitées par antiépileptique (cohorte 2) (plus aucun antiépileptique) et comparaison à des femmes standardisées sur la pathologie (cohorte 3) (pas de topiramate, mais possiblement autres antiépileptiques).	Mono- et polythérapie : Prevalence Ratio - Conotruncal heart defects (ajusté) : 2,8 (0,87 – 9,09) / cohorte 2 et 2,55 (0,81 – 7,99) / cohorte 3 par comparaison aux 2 populations contrôle. - Atrial septal defect (ajusté) : 1,48 (1,07 – 2,04) par comparaison cohorte 2 et 1,88 (1,35 – 2,61) par comparaison cohorte 3. - Ventricular septal defect (ajusté) : 1,39 (0,87 – 2,22) par comparaison cohorte 2 et 1,63 (1,02 – 2,62) par comparaison cohorte 3. - Patent ductus arterious (ajusté) : 1,78 (0,97 – 3,30) par comparaison cohorte 2 et 2,76 (1,45 – 5,23) par comparaison cohorte 3. - Hypospadias (ajusté) : 1,25 (0,69 – 2,27) par comparaison cohorte 2 et 1,91 (1,04 – 3,51) par comparaison cohorte 3. - Obstructive Genitourinary defect (ajusté) : 2,48 (1,15 – 5,36) par comparaison cohorte 2 et 1,46 (0,72 – 3,00) par comparaison cohorte 3. Autres (pulmonary valve stenosis, coarctation of the aorta, pyloric stenosis, dysplasia/dislocation hip, hydrocephalus).
ANSM/CNAM (2017)	France (2011 - 2015) (Rétrospectif)	Parmi les malformations majeures étudiées, 12 cas de malformations dont : - 1 microcéphalie : - 4 cardiovasculaires : - 3 fentes labiales et labiopalatines - 3 hypospadias - 1 pied-bot	

17.3.3 Relation dose-effet

Les recommandations posologiques quotidiennes chez l'adulte suivant l'indication et selon si le traitement est pris seul ou en association sont les suivantes :

- Epilepsie :
 - o Monothérapie : La posologie cible initiale recommandée pour le traitement par topiramate en monothérapie est de 100 mg/jour à 200 mg/jour en 2 prises. La dose journalière maximale recommandée est de 500 mg/jour en 2 prises. Certains patients présentant des formes réfractaires d'épilepsie ont toléré des doses de 1000 mg/jour de topiramate en monothérapie. Ces recommandations posologiques concernent tous les adultes, sujets âgés compris, en l'absence d'insuffisance rénale sous-jacente.
 - o En association à d'autres antiépileptiques : le traitement doit débiter par 25-50 mg le soir pendant 1 semaine. L'utilisation de doses plus faibles a été rapportée, mais n'a pas été étudiée de façon systématique. En conséquence, par paliers d'une ou deux semaines, la posologie sera augmentée par paliers de 25-50 mg/jour et administrée en 2 prises. La posologie efficace peut être atteinte chez certains patients en une prise par jour. Dans les essais cliniques en association avec d'autres antiépileptiques, la dose de 200 mg a été la dose minimale efficace. La posologie journalière usuelle est de 200-400 mg/jour en deux prises. Ces recommandations posologiques concernent tous les adultes, sujets âgés inclus, en l'absence d'insuffisance rénale sous-jacente.
- Migraine : la dose journalière totale recommandée de topiramate dans le traitement prophylactique de la migraine est de 100 mg/jour administrés en deux prises. L'adaptation posologique doit débiter à 25 mg le soir pendant 1 semaine. La posologie sera ensuite augmentée par paliers de 25 mg/jour administrés par paliers d'1 semaine. Si le patient ne tolère pas l'augmentation posologique, des paliers plus longs peuvent être utilisés. Certains patients peuvent présenter une amélioration clinique à la dose journalière totale de 50 mg/jour. Des patients ont reçu des doses journalières totales allant jusqu'à 200 mg/jour. Cette dose peut être adaptée chez certains patients, néanmoins, la prudence est recommandée du fait d'une augmentation de l'incidence des effets secondaires.

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

S'agissant du risque de fentes orales, [Mines et al., 2014](#) n'observent pas de différence de risque de fentes orales entre les femmes exposées à des doses de topiramate inférieures à 100 mg/dl et celles exposées à des doses supérieures ou égales à 100 mg/dl. *A contrario*, les résultats d'[Hernandez-Diaz et al., 2018](#) vont dans le sens d'une relation dose-effet puisque les auteurs observent que la prise de topiramate lors du premier trimestre de grossesse est associée à un risque accru de fentes labio-palatines non significatif à des doses quotidiennes égales ou inférieures à 100 mg, mais significatif à des doses supérieures à 100 mg, multiplié par 5,2 par rapport à des enfants non exposés.

17.4 Paramètres anthropométriques

S'agissant des retards de croissance, parmi les 4 études s'intéressant aux paramètres anthropométriques ([Ornoy et al., 2008](#) ; [Hernandez-Diaz et al., 2014](#) ; [Veiby et al., 2014](#) ; [Kilic et al., 2014](#)), il est rapporté :

- une diminution statistiquement significative de poids à la naissance dans toutes les études :
 - o 368 g en moyenne dans l'étude d'[Ornoy et al., 2008](#) (en incluant mono- et polythérapie) ;
 - o 221 g en moyenne dans l'étude d'[Hernandez-Diaz et al., 2014](#) (monothérapie) ;
 - o 393 g en moyenne dans l'étude [Veiby et al., 2014](#) (en incluant mono- et polythérapie) ;
 - o 161 g en moyenne dans l'étude [Kilic et al., 2014](#) (en incluant mono- et polythérapie).
- une diminution statistiquement significative de la taille à la naissance dans toutes les études s'intéressant à ce paramètre :
 - o 1 cm en moyenne dans l'étude d'[Hernandez-Diaz et al., 2014](#) (monothérapie) ;
 - o 2,2 cm en moyenne dans l'étude [Veiby et al., 2014](#) (en incluant mono- et polythérapie).

- une augmentation statistiquement significative de SGA dans toutes les études s'intéressant à ce paramètre :

- SGA poids (< 10^{ème} percentile)
 - [Hernandez-Diaz et al., 2014](#) (monothérapie) : 17,9% *versus* 6,8 % pour la lamotrigine, soit RR ajusté de 2,4 (1,8 – 3,3) ; de 2,6 (1,8 – 3,6) en restreignant l'analyse aux non-fumeurs ; de 2,8 (2,0 – 3,9) en restreignant sur l'indication épilepsie. Par comparaison au groupe contrôle non exposé, le RR est de 3,5 (2,1 – 5,7) ;
 - [Veiby et al., 2014](#) (monothérapie) : 25 % *versus* 8,9 % soit ORa = 3,29 (1,70 – 6,39) ;
 - [Kilic et al., 2014](#) : 23,3 % *versus* 9,7 % soit RRa = 2,28 (1,62 – 3,20) (monothérapie et polythérapie) et 17 % *versus* 9,7 % soit RR = 1,8 (1,0 – 3,1) (monothérapie) ;
- SGA périmètre crânien (< 2,5^{ème} percentile) ([Veiby et al., 2014](#) (monothérapie)) : 14,9 % *versus* 2,4 % soit ORa = 7,21 (3,23 - 16,1).

17.4.1 Relation dose-effet

Les analyses de sensibilité sur la période d'exposition et la dose, réalisées dans l'étude prospective portant sur les données du Registre Nord-américain antiépileptique et grossesse, incluant 347 femmes exposées au topiramate en monothérapie ([Hernandez-Diaz et al., 2014](#)) :

- rapportent une prévalence de SGA égale à 7,3 % chez les femmes ayant arrêté le topiramate avant le dernier trimestre *versus* 19,3 % pour celles l'ayant poursuivi (p = 0,06). L'analyse de la période d'exposition au topiramate est limitée par le faible nombre de femmes arrêtant le traitement en cours de grossesse (principalement indication migraine) ;
- ne montrent pas de relation dose-effet (prévalence de SGA de 12% pour des doses de topiramate > 50 mg (n = 59) et 18,4 % pour des doses supérieures (p = 0,273).

Néanmoins, il convient de noter que ces analyses de sensibilité sont limitées par la taille de la population incluse.

17.5 Troubles neuro-développementaux

Plusieurs études cliniques se sont intéressées depuis 2010 au risque neuro-développemental des antiépileptiques, parmi lesquels le topiramate (Tableau 42). La plupart des études fait une analyse globale, mais rapporte quelques cas d'expositions, sans conclusion possible. A titre d'exemple, des expositions au topiramate sont intégrées dans le groupe « autres monothérapies » :

- [Baker et al., 2013](#) (résumé de congrès) : étude basée sur les données du registre UKEPR chez des enfants de 5 à 9 ans, évalués en aveugle selon l'échelle de Wechsler Intelligence-IV. Après ajustement les facteurs démographiques maternels et de l'enfant, l'exposition au topiramate (n = 23) n'est pas associée à une diminution des performances.
- dans l'étude prospective multicentrique longitudinale conduite par le « *Liverpool and Manchester neurodevelopment group* », il est rapporté 2 expositions au topiramate parmi le groupe « autre monothérapie » incluant les expositions suivantes : phénytoïne (n = 7 ou 8 suivant l'âge des enfants lors du suivi) ; topiramate (n = 2) ; gabapentine (n = 2) ; vigabatrin (n = 1) et oxcarbazépine (n = 1). Un excès de risque de retard chez les enfants d'âge pré-scolaire et un recours accru en soutien scolaire sont notés de ce groupe, sans précision individuelle sur les antiépileptiques concernés ([Bromley et al., 2010](#) et [Baker et al., 2015](#)).
- dans l'étude conduite à partir du registre Australien, [Nadebaum et al., 2011](#) précisent que le seul enfant exposé *in utero* au topiramate en monothérapie, inclus dans l'étude est atteint de retard sévère du langage (score ≤ 70). A noter que dans le suivi longitudinal, incluant toujours 1 cas d'exposition au topiramate, [Wood et al., 2015](#) ne font pas état de trouble du spectre autistique chez cet enfant et le QI moyen des 2 enfants du groupes « autres monothérapies » (1 exposé au topiramate et 1 exposés à la gabapentine) est de 96,0 (allant de 73 à 119).
- [Veiby et al., 2013](#) mentionnent 10 expositions au topiramate dans le groupe « autres expositions en monothérapie », incluant également des expositions au lévétiracétam (n = 17) ; oxcarbazépine (n = 9) ; clonazepam (n = 7) ; phénytoïne (n = 4) ; phénobarbital (n = 4) ; gabapentine (n = 3) ; primidone (n = 1) ; clobazam (n = 1) et non spécifié (n = 2). Aucune évaluation n'est spécifiquement réalisée pour le topiramate
- [Marcon et al., 2015](#), étude française (poster congrès) rapportent une exposition pour 8 enfants sur 145 enfants (âge 14-120 mois) inclus exposés à d'autres antiépileptique en monothérapie. Le topiramate n'apparaît pas dans les facteurs de risque de survenue d'un retard du développement (mais effectif faible).
- [Arkilo et al., 2015](#), étude rétrospective pilote conduite par envoi de questionnaire à des femmes épileptiques traitées ayant été enceintes entre 2006 et 2011. Les retards (moteur et/ou langage) sont évalués à l'âge de 2 ans par un spécialiste. Aucun retard n'est rapporté parmi les 2 enfants exposés *in utero* au topiramate.

Deux études se sont spécifiquement intéressées aux troubles neuro-développementaux faisant suite à l'exposition *in utero* au topiramate (Rihtman *et al.*, 2012 ; Bromley *et al.*, 2016).

Dans l'étude de Rihtman *et al.*, 2012, il s'agit de résultats dits préliminaires à partir du suivi de 9 enfants scolarisés âgés de 3 à 7 ans, exposés *in utero* au topiramate en monothérapie (trois pour une autre pathologie qu'une épilepsie maternelle). Tous ont été exposés au moins au premier trimestre et 6 toute la grossesse. Les enfants ont été recrutés en sollicitant les femmes ayant contacté le Service d'information israélien sur les agents tératogènes, entre 2001 et 2006, au cours de leur grossesse pour des questions relatives au topiramate. Les doses de topiramate varient de 25 à 425 mg avec une moyenne de 208,3 mg/j. Un groupe contrôle (2 :1) apparié sur l'âge et le sexe a été recruté au sein de la population générale. Sont exclus des 2 groupes les enfants présentant des anomalies génétiques ou ayant un QI < 70. Les évaluations ont été réalisées dans un centre spécialisé, au moyen des tests suivants :

- Beery-Buktenica developmental test of visual-motor integration (enfants de 2 à 8 ans) – administré par un professionnel
- Little developmental coordination disorder questionnaire (Little DCDQ) (enfants de 3 à 4 ans et 11 mois) – administré par les parents
- Miller function and participation scales (M-FUN) (enfants de 2,6 à 7,11 ans) - administré par un évaluateur, les parents et enseignants
- Conners' rating scales – revised (CRS-R) (enfants de 3 à 17 ans) - administré par les parents et enseignants
- Stanford-Binet intelligence scales (5th edition) (enfants de 2 à > 85 ans)

L'âge moyen des enfants exposés et non exposés est respectivement de 47,4 mois (36-68 mois) et 49,8 mois (37-68 mois). Les parents des enfants exposés sont statistiquement plus âgés que ceux du groupe contrôle (36 *versus* 33,2 ans pour l'âge maternel et 38,4 *versus* 35,3 ans pour l'âge paternel). En divisant le revenu parental en 3 catégories (faible, moyen, élevé) les auteurs ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative ($p = 0,092$; groupe exposé : 2 « faible » et 7 « moyen » *versus* 2 « faible », 9 « moyen » et 7 « élevé »).

Parmi les 9 enfants exposés *in utero*, 3 ont présenté une détresse fœtale, 5 sont nés par césarienne, 2 ont présenté des signes de sevrage après la naissance et 1 est né avec une malformation (déficits visuels incluant un nystagmus). Au moment de l'étude :

- 1 enfant a recours à du soutien scolaire (en école « normale ») et 2 enfants étudient dans des écoles spécialisées ;
- 5 enfants (56 %) sont suivis régulièrement dans des centres pédiatriques spécialisés (professionnel, physique ou orthophonie)

S'agissant des fonctions motrices, les scores obtenus chez les enfants exposés *in utero* au topiramate sont inférieurs à ceux du groupe contrôle, et cette diminution atteint une significativité statistique pour 5 domaines évalués. En ce qui concerne le comportement, une différence statistiquement significative est observée entre les 2 groupes pour 2 des 14 domaines évalués par les parents (i.e Cognitive problems/inattention : 51,3 *versus* 46,8 et perfectionism score : 52,9 *versus* 44,7). Aucune différence significative n'est rapportée pour aucun des 13 domaines du questionnaire professeur. Concernant les scores d'intelligence, les enfants exposés *in utero* présentent des scores statistiquement inférieurs à 6 des huit mesures effectuées (dont le QI verbal, QI non verbal et QI global (scores respectivement de 94,9 ; 98,4 et 96,3 en moyenne *versus* 107,7 ; 114,7 et 111,4). Malgré un effectif faible, il apparaît que les performances psychomotrices des enfants exposés sont moins bonnes que celles des enfants témoins appariés. Les auteurs concluent qu'au vu du faible nombre d'enfants exposés au topiramate ($n = 9$), et l'effet de potentiels facteurs de confusion, les conclusions ne peuvent être que préliminaires, mais le fait que les enfants aient des scores inférieurs aux enfants du groupe contrôle dans la plupart des tests effectués rend essentiel le suivi à long terme des enfants exposés et la nécessité de cohortes plus importantes.

Dans une étude transversale sur le registre United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Register (UK-EPR), Bromley *et al.*, 2016 se sont intéressés aux suivis de 27 enfants exposés *in utero* en monothérapie au topiramate *versus* un groupe d'enfants nés de mères non épileptiques ($n = 55$). Après un recrutement rétrospectif, les enfants étaient soumis à une batterie de tests (Wechsler Intelligence Scale for Children–Fourth Edition¹⁴, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence–Third Edition 15 pour les enfants de moins de 5 ans), menés en aveugle. L'objectif premier était la mesure du quotient intellectuel, de l'index verbal et non verbal et de la vitesse de traitement des informations. Les facteurs d'ajustement étaient le type de l'épilepsie maternelle, le traitement, la posologie, le métier, le QI maternel, l'âge gestationnel à la naissance, le sexe, l'exposition tabagique ou alcoolique. L'âge moyen des enfants à l'évaluation était de 6 ans $\pm$ 1 an. Dans les modèles ajustés, il n'est pas retrouvé d'association statistiquement significative entre l'exposition *in utero* au topiramate et la survenue de

troubles neuro-développementaux, alors que dans la même analyse, le risque pour le valproate était mis en évidence (avec un effet plus important pour des fortes doses de valproate). La dose de topiramate ne s'est pas révélée prédictive de moindres scores cognitifs. Néanmoins, les auteurs soulignent le faible nombre d'enfants inclus à l'analyse limite l'interprétation de ces résultats.

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 ([ANSM/CNAM 2018](#)).

Tableau 42 : Résumé des études portant sur le risque neuro-développemental du topiramate

Publication	Méthodologie	Nombre d'enfants exposés au topiramate et âge	Commentaires
ETUDES CLINIQUES			
Gentile <i>et al</i> , 2009	Case-report	1 en monothérapie (8 mois)	Pas de troubles neuro-développementaux observés depuis la naissance
Bromley <i>et al</i> , 2010 et Baker <i>et al.</i> , 2015	Registre UKEPR Prospectif	2 en monothérapie	Pas d'information spécifique sur ces enfants
Nadebaum <i>et al.</i> , 2011	Registre australien Prospectif	1 en monothérapie	Retard sévère du langage (score ≤ 70)
Rihtman <i>et al</i> , 2012	Recueil prospectif	9 en monothérapie (3 - 7 ans)	Diminution des performances par rapport aux enfants témoins appariés sur le sexe et l'âge.
Baker <i>et al</i> , 2013 (Résumé)	Registre UKEPR Prospectif	23 en monothérapie (5 à 9 ans)	Pas de diminution de performance au WISC-IV. Ajustement sur les facteurs démographiques maternels et de l'enfant.
Wood <i>et al</i> , 2015	Registre Australien 2007-2010 Prospectif	1 en monothérapie (6 – 8 ans)	Pas de trait autistique pour cet enfant (score CARS <27 , autisme si > 30)
Marcon <i>et al.</i> , 2015 (Résumé)	France Données de pharmacovigilance	8 en monothérapie (14 mois - 10 ans)	Le topiramate n'apparaît pas dans les facteurs de risque de survenue d'un retard du développement (mais effectif faible). Ajustement sur le sexe, l'âge, le niveau socio-économique, la souffrance fœtale, le mode d'accouchement, la prématurité, la supplémentation en acide folique, l'utilisation de psychotropes, l'alcool et le tabagisme.
Arkilo <i>et al.</i> , 2015	2006 - 2011 Rétrospectif	2 en monothérapie	Pas de retard (moteur et/ou langage) rapporté parmi les 2 enfants exposés <i>in utero</i> au topiramate.
Bromley <i>et al.</i> , 2016	Registre UKEPR Rétrospectif	27 en monothérapie	Pas d'association à des troubles neurodéveloppementaux,
ANSM/CNAM 2018	France Rétrospectif 2011-2014	477 en monothérapie	Pas d'association avec la plupart des troubles neurodéveloppementaux, à l'exception d'une augmentation du risque de recours à un orthophoniste : HR : 1,4 (1,0-2,0), 33 cas / 477 ajustement sur : âge de la mère, CMU-C, diagnostic de maladie psychiatrique hors tabac et alcool, antipsychotiques dans l'année précédant la grossesse, indicateur de sévérité de la morbidité psychiatrique, indicateur de consommation de tabac, indicateur de consommation d'alcool, acide folique, IRSR pendant la grossesse, sexe de l'enfant, âge gestationnel et poids de naissance
ETUDES EXPERIMENTALES			
Bath <i>et al</i> , 2013	Jeunes rats		Pas neurotoxique à dose thérapeutique mais responsable d'apoptose neuronale à haute dose
Dag <i>et al</i> , 2014	Jeunes rats exposés <i>in utero</i>		Neurotoxicité mise en évidence si exposition au premier et troisième trimestre.
Kim <i>et al</i> , 2007	Jeunes rats exposés <i>in utero</i>		Pas neuro toxique si exposition en monothérapie mais neurotoxique si exposition avec phénytoïne

Publication	Méthodologie	Nombre d'enfants exposés au topiramate et age	Commentaires
Alaverdashvili et al, 2005	Jeunes rats		Pas de retard des acquisitions si exposition unique même à forte dose et alors que l'apoptose neuronale est observée

17.6 Données de pharmacovigilance

▪ Base nationale de pharmacovigilance (BNPV)

Dans la BNPV, on retrouve 52 cas « topiramate » et « grossesse » parmi lesquelles 14 en monothérapie antiépileptique. Certains sont repris par le laboratoire Janssen.

- Au niveau malformatif, 9 cas dont 5 fentes labio-palatines (2 expositions en T1, 1 exposition T1-T2 et 2 expositions toute la grossesse) (pour les 4 autres, un pied bot, un méga uretère, une hydrocéphalie et un kyste cérébral (expositions toute la grossesse)).
- Au niveau neuro-développemental, 3 observations, l'une de troubles de l'apprentissage, l'autre de retard de développement et la troisième de troubles du développement du langage.
- Au niveau néonatal, 2 observations à type d'une détresse respiratoire et d'une hypocalcémie.

▪ Laboratoire Janssen

La requête du laboratoire princeps a consisté en une recherche des cas dans l'ensemble de la base de pharmacovigilance, selon les critères suivants :

- topiramate comme médicament suspect ou interaction
- cas médicalement confirmés ou non
- cas valides uniquement
- notifications spontanées, étude clinique, registre, cas sollicités
- dernière version du cas à la date de la requête
- ensemble des cas jusqu'au 1^{er} septembre 2015
- cas "Grossesse" suivant les critères suivants :
 - o classification "Pregnancy Exposure/Pregnancy"
 - o classification "Parent/Child"
 - o âge du patient classé en "neonate" ou "infant"
 - o âge du patient ≤ 2 ans
 - o cas codés dans la SOC MedDRA "Congenital, Familial and Genetic Disorders or Pregnancy, Puerperium and Perinatal Conditions"

Depuis la commercialisation à fin 2015, le laboratoire comptabilise 3116 expositions pendant la grossesse dont 2411 concernant une exposition maternelle avec une indication majoritairement pour l'épilepsie (l'autre indication principale étant la migraine). Le détail de ces grossesses est divisé en exposition maternelle, exposition maternelle avec enfant né (et donc cas enfant consécutif), et enfants exposés. Tous ces cas sont issus de la collecte des observations à partir des essais cliniques, des registres et des notifications spontanées. Les cas enfants exposés à une monothérapie antiépileptique sont issus des cas grossesse avec exposition maternelle et issue de grossesse connue ou ont été rapportés rétrospectivement (Tableau 43). Il est à noter que pour ces observations l'exposition a eu lieu la plupart du temps au 1^{er} trimestre, notamment en ce qui concerne les fentes labio-palatines.

Tableau 43 : Cas enfants exposés *in utero* à topiramate en monothérapie

Nombre de cas enfants colligés	France (9 cas)	Monde (193 cas)
Malformations dont :	5 cas	137 cas
- Fentes labiopalatines	1	37
- Anomalies cardio-septales	0	16
- Hypospadias	0	8
- Hernie inguinale	1	6
- Dysplasie hanche	0	5
Troubles Neuro-développementaux dont :	2 cas	14 cas
- Retard du développement	0	6
- Autisme	0	3
- Troubles de l'émotion / langage / comportement / apprentissage	2	5

Les cas grossesse se répartissent de la manière suivante entre l'exposition en mono- ou en polythérapie et suivant le lieu de déclaration (cf tableau ci-dessous issu des données fournies par le laboratoire).

Tableau 44 : Cas grossesses exposées au topiramate seul ou en association, en France et à l'international

	Monothérapie		Co-administration / Co-suspect	
	France	Monde	France	Monde
Cas d'exposition maternelle	52	892	106	1519
Cas d'exposition pendant la grossesse via le père	0	5	0	3
Cas ouveau-né / Enfant	9	193	46	504
Total	61	1090	152	2026

Pour les cas grossesse en monothérapie antiépileptique, il est rapporté :

Tableau 45 : Cas grossesses exposées au topiramate en monothérapie

	France	Monde
Nombre	52 cas	892 cas
Evolution connue	33 (dont 13 prospectives)	464 dont (86 prospectives)
Issues de grossesse		
- Naissances normales	14 (dont 6 prospectives)	205 (dont 43 prospectives)
- FCS	4	64
- IMG	5	47
- MIU	1	13
- Avec malformations	3 (toutes rétrospectives)	109 (104 rétrospectives)
- Avec autres EI	6 (toutes rétrospectives)	53 (45 rétrospectives)
Indications	53% épilepsie 31% migraine	67,6% épilepsie 21,8% migraine

Les cas de grossesse avec évolution connue sont décrits dans les cas enfants plus haut.

▪ **Laboratoire Accord:**

Synthèse des données du 20/10/2009, date de la commercialisation du générique au 1^{er} septembre 2015.

Le laboratoire rapporte 26 cas cliniques dont 23 issus des agences de régulation (aucune française) et 3 issus de la littérature. Il s'agit de 2 cas prospectifs dont un en monothérapie avec évolution inconnue, 24 cas rétrospectifs dont 8 en monothérapie pour lesquels on note :

- 3 cas de malformation sans plus de détail
- 3 cas de fentes labio- palatines
- 1 hypospadias
- 1 retard de croissance intra utérin sévère.

Les temps d'expositions ne sont pas précisés pour 5 de ces observations et pour les 3 autres, il s'agit d'une exposition au cours du 1^{er} trimestre. Les indications varient entre l'épilepsie et migraine.

▪ **Laboratoire Sandoz :**

Le laboratoire comptabilise 150 cas grossesse sous topiramate, dont 74 issus de la littérature, 34 des essais clinique et 42 de la notification spontanée. Il possède des données pour 45 cas d'expositions maternelles avec issues de grossesse (45 cas enfants), 42 cas d'expositions maternelles, et 18 cas enfants, soit 105 grossesses au total :

- 6 naissances normales
- 4 d'évolution inconnue
- 30 avec fausses couches spontanées ou mort *in utero* (toutes en polythérapie)

- 5 enfants nés prématurément ou de petit poids (dont 2 en monothérapie)
- 6 enfants avec effets néonataux
- 54 enfants avec malformations (dont 11 en monothérapie : 6 sans détail, 1 fente labiopalatine, 1 hypospadias, 1 anomalie ventriculaire cardiaque, 1 anomalie atriale cardiaque, 1 hypertélorisme)

Ces observations n'ont pas été distinguées sur leur origine (littérature, essai clinique ou notification spontanée).

▪ **Laboratoire Zydus :**

Pas de cas français, un cas international de SANOFI en polythérapie.

Le RCP de ce générique n'est pas identique à celui des autres, qui ont adopté le dernier RCP européen de fin 2015.

▪ **Détails des observations BNPV et laboratoires par indications et posologies**

Pour la BNPV, les indications sont présentes pour 12 des 14 observations en monothérapie (le détail des posologies n'est pas toujours présent) :

- 9 en épilepsie (2 observations à 200 mg/j (une fente labiopalatine, une détresse respiratoire), 3 observations à 300 mg/j (3 fentes labiopalatines), 1 observation à 100 mg/j (kystes cérébraux) et 1 observation à 150 mg/j (mégauretère))
- 2 en maladie psychiatrique (100 mg/j ; hydrocéphalie majeure)
- 1 en migraine (en 2013) (200 mg/j ; fente labiopalatine)

Au total, sur un petit nombre d'observation, des malformations présentes surtout pour l'indication épilepsie, pour des posologies comprises pour la plupart entre 200 et 300mg/j.

Laboratoire Janssen :

Ces détails ne sont pas disponibles pour les observations Janssen mais on peut noter une utilisation hors AMM du topiramate avec pour la France, sur 52 observations, des prescriptions dans l'épilepsie (56%), la migraine (27%), inconnu pour 13% et off label pour 13% (dont obésité, sevrage alcool et douleur). Au niveau international, sur 892 observations, on retrouve en termes de prescription, 52% épilepsie, 16% migraine, 26% inconnu et 8% off label (dont maladie bipolaire, obésité, sevrage alcool, douleur). Pas de détail sur les posologies utilisées dans la migraine, pour savoir si elles sont inférieures ou égales à celles utilisées dans l'épilepsie.

Laboratoire Accord :

Sur les 8 observations en monothérapie, on dispose des données pour 6 observations :

- 1 indication épilepsie, 600mg/j, une fente labiopalatine
- 4 indications inconnues, deux doses à 200 et 250 mg/j (deux fentes labiopalatines) et une dose à 400 mg/j (un hypospadias) et une dose à 450 mg/j (une polydactylie)
- 1 indication inconnue, dose inconnue (un retard de croissance *in utero*)

Au total, il est difficile de conclure avec toutes ces données car la notification spontanée, mis à part pour la BNPV et le laboratoire Janssen, n'est pas isolée des cas littérature et essais cliniques. Les malformations rapportées dans les cas de la BNPV comme ceux de Janssen (cas enfants) concordent avec celles issues des cas littérature et des registres. Il est difficile avec ces quelques observations d'affirmer la dose-dépendance du risque malformatif, même si on a l'impression que les observations de malformations sont rapportées plutôt avec des doses > 200mg/j de topiramate.

17.7 Contraception

Le RCP actuel de la spécialité princeps mentionne, concernant l'effet du topiramate sur la pharmacocinétique des contraceptifs hormonaux (rubrique 4.5 Interactions) : « Contraceptifs oraux : Dans une étude d'interaction pharmacocinétique chez des volontaires saines traitées de façon concomitante par contraceptif oral combiné contenant 1 mg de noréthisterone (NET) et 35 µg d'éthinylestradiol (EE), EPITOMAX administré en absence d'autres médicaments à des doses comprises entre 50 à 200 mg/jour n'a pas été associé à des modifications statistiquement significatives de l'exposition moyenne (ASC) de l'un ou l'autre composant du contraceptif oral. Dans une autre étude, l'exposition à l'EE était statistiquement diminuée aux doses de 200, 400, et 800 mg/jour (18 %, 21 %, et 30 %, respectivement) lors d'administration en association chez des patientes présentant une épilepsie traitées par l'acide valproïque. Dans les deux études, EPITOMAX (50-200 mg/jour chez les volontaires saines et 200-800 mg/jour chez les patientes présentant une épilepsie) n'a pas modifié l'exposition à la NET. Bien qu'il ait été observé une diminution dose-dépendante de l'exposition à l'EE à des doses comprises entre 200-800 mg/jour (chez les patientes présentant une épilepsie), il n'a pas

été observé de diminution cliniquement significative de l'exposition à l'EE pour des doses comprises entre 50-200 mg/jour (chez les volontaires saines). La signification clinique de ces modifications n'est pas connue. La possibilité d'une diminution de l'efficacité contraceptive et d'une augmentation des saignements intercurrents doit être prise en compte chez les patientes recevant des contraceptifs oraux combinés et EPITOMAX. Il doit être demandé aux patientes prenant des contraceptifs contenant des oestroprogestatifs de rapporter toute modification de leurs saignements au cours de leurs cycles menstruels. L'efficacité contraceptive peut être diminuée même en l'absence de saignements intercurrents. »

Il convient de noter que le thésaurus des interactions médicamenteuses précise que le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/j, et cela par diminution des concentrations en estrogène.

Le RCP de la spécialité Princeps n'étant pas aussi catégorique quant à ce seuil de 200 mg/j, la question de la diminution de l'efficacité contraceptive hormonale en fonction de la dose de topiramate a été posée la cellule interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Après saisie de la cellule interactions de l'ANSM, il ressort :

- d'après les conclusions des Groupes de travail interactions médicamenteuses (n° 65 de mars 2005 ; n° 75 de juin 2006 ; n° 91 de juin 2010) :
 - pour des doses de topiramate < 200 mg/jour, il n'y a pas de modification significative du métabolisme des contraceptifs oraux. Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène, existe pour des doses de topiramate ≥ 200 mg/jour.
 - l'interaction concerne le composant estrogénique des pilules combinées. Elle ne s'applique donc pas aux progestatifs contraceptifs, avec lesquels elle est supprimée.
- d'après la cellule interactions médicamenteuses :
 - le risque existe sur l'efficacité ESTRO-progestative, et pas avec les progestatifs seuls.
 - si une dose-seuil a été définie, c'est sur des données fiables, et il serait dommage de ne pas la préciser

Ainsi, le libellé suivant est proposé pour la rubrique 4.6 : « En raison du caractère inducteur enzymatique du topiramate, des doses de topiramate ≥ 200 mg/jour peuvent conduire à un échec des contraceptifs hormonaux contenant de l'éthinylestradiol. Dans ce cas, une autre méthode efficace de contraception doit donc être utilisée (voir rubrique 4.5). »

18 Vigabatrin

18.1 Données animales (RCP du princeps)

Les études chez l'animal ont montré que le vigabatrin n'a pas d'effet délétère sur la fertilité et le développement des petits. Aucun effet tératogène n'a été observé chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 150 mg/kg (3 fois la dose humaine) et chez des lapins traités par des doses allant jusqu'à 100 mg/kg. Chez le lapin toutefois, une légère augmentation de l'incidence des fentes palatines a été observée à des doses comprises entre 150 et 200 mg/kg.

18.2 Données pharmacocinétiques

L'étude de [Tran et al., 1998](#), conduite chez 2 patientes, montre que le vigabatrin traverse le placenta. Néanmoins, l'étude ne portant que sur 2 patientes, la quantification de ce passage est difficile à déterminer.

18.3 Risque malformatif

Les données disponibles concernant le risque malformatif du vigabatrin sont décrites ci-après et résumées dans le Tableau 46 et Tableau 47.

18.3.1 Littérature scientifique

Les données disponibles concernant le risque malformatif du vigabatrin sont décrites ci-après et résumées dans les Tableau 46 et le Tableau 47.

▪ Etudes prospectives

[Morrow et al., 2006](#) : registre observationnel, prospectif réunissant le registre du Royaume Uni et d'Irlande (UKEPR), incluant les grossesses des femmes épileptiques, traitées ou non par antiépileptiques, en mono- ou polythérapie au 1^{er} trimestre de grossesse. Sont exclues les grossesses recueillies rétrospectivement, celles pour lesquelles un traitement antiépileptique n'a été administré qu'au 2nd ou 3^{ème} trimestre de grossesse. **Les données disponibles pour le vigabatrin sur la période 1996 – 2005 ne font pas état de malformations majeures parmi les 6 femmes exposées au vigabatrin en monothérapie au 1^{er} trimestre.**

[Vajda et al., 2014](#) (Registre Australien). Registre observationnel, prospectif fondé en 1998 incluant des femmes traitées par antiépileptiques, quelle que soit l'indication. Les patientes qui n'ont pas été exposées à un antiépileptique au 1^{er} trimestre étaient incluses dans un groupe contrôle. Sur la période d'étude (1998 - 2013) et après exclusion des grossesses ayant conduit à un avortement spontané, 1725 grossesses ont été colligées, parmi lesquelles 153 non exposées à des antiépileptiques au 1^{er} trimestre. Parmi les 1572 grossesses exposées à un antiépileptique au moins au 1^{er} trimestre, 1141 recevaient une monothérapie antiépileptique. Parmi les grossesses exposées aux antiépileptiques, **les auteurs rapportent une grossesse exposée au vigabatrin seul et 11 au vigabatrin en association ; aucun cas de malformation n'a été rapporté pour ces grossesses.**

[Tomson et al., 2018](#) (Registre EURAP). Registre international, observationnel et prospectif lancé en 1999 en Suède et en Italie et recueillant actuellement des données issues de 42 pays (Europe, Australie, Asie, Amérique du Sud et Afrique). Ce registre ne restreint pas l'inclusion sur l'indication du traitement antiépileptique. Sur la période d'étude (1999 – 2010), les 4540 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse à une monothérapie antiépileptique ont conduit à 4424 nouveau-nés vivants, 70 morts nés et 46 interruptions thérapeutiques de grossesses en raison d'anomalies fœtales. **Dans ce registre aucun cas de malformations majeures n'a été identifié parmi les 4 femmes exposées au vigabatrin en monothérapie au 1^{er} trimestre de grossesse.**

▪ Etudes rétrospectives

Le [comité des spécialités pharmaceutiques \(1999\)](#) a réalisé une revue des données disponibles de pharmacovigilance. Celles-ci portent sur un nombre limité (n = 192) de grossesses exposées. Il est conclu que des anomalies congénitales ont été rapportées dans 14,5 % des grossesses exposées. Parmi elles, 64,3 % étaient des malformations majeures (soit un taux de malformations majeures de 9,3%). Un avortement spontané a été rapporté dans 10,9 % des grossesses exposées. Compte tenu du nombre limité de données disponibles, de l'analyse groupée des données prospectives et rétrospectives et de l'administration concomitante d'autres médicaments antiépileptiques lors des grossesses qui ont été rapportées, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'éventuel effet malformatif du vigabatrin. En effet, les données étant analysées sans distinguer les expositions en mono- et polythérapie, le rôle du vigabatrin ne peut être distingué de celui des autres antiépileptiques. De surcroît,

les fréquences ont été estimées sans distinguer les données prospectives des données rétrospectives, ne permettant pas d'éliminer le biais majeur de notification et ne permettant aucune comparaison avec les fréquences retrouvées en population générale. D'autre part, aucune information n'est disponible quant à la possibilité de survenue d'une anomalie du champ visuel chez les enfants exposés *in utero* au vigabatrin (données citées par [Hunt et al., 2005](#)). A noter que ces données de notifications spontanées sont reprises dans le chapitre suivant.

[Fonager et al., 2000](#). Etude rétrospective conduite par croisement des données issues du registre danois des naissances et de la base de données de prescriptions de comté de Jutland du Nord au Danemark. L'étude est constituée de femmes ayant accouché entre le 01 janvier 1991 et le 31 décembre 1998 (naissances non gémellaires). Deux périodes d'exposition ont été considérées : 30 jours avant la conception et pendant le 1^{er} trimestre d'une part ; du 1^{er} jusqu'au 3^{ème} trimestre d'autre part. Ont été identifiées 17259 grossesses non exposées aux antiépileptiques et 235 grossesses exposées, parmi lesquelles 6 exposées au vigabatrin (entre 30 jours avant la conception et la fin du 1^{er} trimestre) et 11 exposées au vigabatrin pendant la grossesse (1^{er} - 3^{ème} trimestre), en mono- ou polythérapie. Les auteurs ne rapportent pas de malformation chez les enfants exposés *in utero* au vigabatrin seul (un cas de malformation du genou réfuté après réexamen ; nombre de grossesses exposées en monothérapie non précisée) et une malformation (hydronéphrose) chez un enfant co-exposé *in utero* à l'oxcarbazépine et vigabatrin.

[Wide et al., 2004](#). Etude rétrospective d'enfants nés de mères épileptiques entre 1995 et 2001 en Suède, avec un recueil prospectif des données. La cohorte est constituée grâce au croisement du registre suédois des naissances, du registre suédois des malformations et des dossiers médicaux hospitaliers. Les enfants exposés aux antiépileptiques en début de grossesse (n = 1398) sont identifiés à partir du registre suédois des naissances, parmi lesquels 3 enfants exposés *in utero* au vigabatrin seul, aucun ne présentant de malformation.

[Mawer et al., 2010](#). Etude de cohorte composée de femmes épileptiques recrutées au sein de 11 hôpitaux du Royaume Uni (régions de Liverpool et Manchester) entre 2000 et 2006, quel que soit le stade de leur grossesse. Les malformations congénitales sont identifiées *via* les comptes rendus des échographies et/ou l'examen médical avant la sortie. Les anomalies chromosomiques ne sont pas incluses à l'analyse. L'étude a été conçue pour être prospective. Néanmoins, le recrutement des femmes ayant pu avoir lieu au second ou au 3^e trimestre, les auteurs considèrent qu'elle ne peut être qualifiée de prospective. Parmi les 277 femmes enceintes épileptiques recrutées, 1 a été exposée au vigabatrin en monothérapie et l'enfant n'a pas présenté de malformation.

[Veiby et al., 2014](#) : étude rétrospective conduite à partir du registre médical norvégien des naissances incluant tous les accouchements (> 12 semaines de grossesse), sur la période 1999 – 2011, ne rapportent pas de cas de malformations parmi les femmes enceintes exposées au vigabatrin en monothérapie pendant la grossesse, sans précision sur le trimestre ni sur le nombre de femmes enceintes exposées en monothérapie. Néanmoins, le nombre de femmes enceintes exposées en mono et polythérapie est de 14.

18.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire titulaire de l'AMM, à savoir Sanofi a fourni une revue cumulative des cas enregistrés dans sa base globale de données de pharmacovigilance, et cela jusqu'au 01 septembre 2015. De surcroît, indépendamment des données fournies par le laboratoire, une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015¹⁸.

▪ **Données issues de la base de données du laboratoire**

Le laboratoire a réalisé une recherche globale dans sa base de données de pharmacovigilance, par sélection des cas :

- avec un des "preferred term" suivant : "exposure *in utero*" et/ou "pregnancy" et/ou voie d'administration "transplacental"
- et pour l'aspect malformatif : avec les "preferred term" : 6 sous SMQs du SMQ "Pregnancy and neonatal topics_Broad+Narrow" : Congenital familial and genetic disorders ; Foetal disorders ; Termination of pregnancy and risk of abortion ; Neonatal disorders ; Preg complication (excl abortions and stillbirth) ; and Normal pregnancy conditions and outcomes.
- Et pour l'aspect neurodéveloppemental : avec les "preferred term" : i) Cognitive disorders: Amnesia, Amnesic disorder, Cognitive disorder, Dyslexia, Memory impairment, Mental

¹⁸ Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

impairment, Mental disorder ; ii) Developmental delay: Intelligence test abnormal, Developmental delay, Developmental coordination disorder, Fine motor delay, Mental retardation, Mild mental retardation, Motor developmental delay, Psychomotor skills impaired, Severe mental retardation, Speech disorder, Speech disorder developmental, Communication disorder, Expressive language disorder, Mixed receptive-expressive language disorder, Learning disorder, Neurodevelopmental disorder, Psychomotor retardation, Impaired work ability, Learning disability ; iii) Autism: Autism, Autism spectrum disorder, Asperger's disorder ; iv) Dyspraxia ; v) Hyperactivity: Psychomotor hyperactivity, Attention deficit/hyperactivity disorder, Disturbance in attention.

A la date du 01/09/2015, le laboratoire rapporte 332 grossesses exposées au vigabatrin, dont la majorité (313/332 ; 94 %) colligée de manière rétrospective. Parmi les 332 grossesses enregistrées, l'issue est connue pour 266 d'entre elles (80 %).

Parmi les 116 grossesses exposées au vigabatrin en monothérapie, 82 issues sont connues :

- 52 grossesses avec exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse ayant conduit à :
 - o 19 avortements spontanés
 - o 2 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue)
 - o 1 mort-né (sans anomalie détectée)
 - o 4 naissances vivantes avec malformation : 1 malformation rénale ; 2 malformations cardiaques (1 communication interventriculaire et 1 cas fatal de transposition des gros vaisseaux, de communication interventriculaire ; de communication interauriculaire et de sténose de la valve pulmonaire) et 1 anomalie neurologique (paralysie faciale gauche transitoire)
 - o 26 naissances vivantes sans malformation
- 30 grossesses avec exposition avant ou après le 1^{er} trimestre de grossesse ou à une période non connue, ayant conduit à :
 - o 3 avortements spontanés
 - o 5 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue)
 - o 3 naissances vivantes avec malformation (2 dysplasies de la hanche ; 1 fente palatine)
 - o 19 naissances vivantes sans malformation

Il convient de noter que, pour ces grossesses exposées au vigabatrin seul, le laboratoire ne distingue pas le mode de recueil (prospectif ou rétrospectif). Néanmoins, sur l'ensemble des données du laboratoire (n = 332), seules 19 ont été colligées prospectivement, ce qui permet de conclure qu'une large majorité des grossesses exposées au vigabatrin seul a été recueillie de manière rétrospective (avec au maximum 19 des 116 grossesses exposées au vigabatrin en monothérapie recueillies prospectivement).

Parmi les 216 grossesses exposées au vigabatrin en polythérapie, 184 issues sont connues :

- 119 grossesses avec exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse ayant conduit à :
 - o 12 avortements spontanés
 - o 3 avortements volontaires (avec anomalie détectée)
 - o 7 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue)
 - o 23 naissances vivantes avec malformation
 - o 74 naissances vivantes sans malformation
- 65 grossesses avec exposition avant ou après le 1^{er} trimestre de grossesse ou à une période non connue, ayant conduit à :
 - o 6 avortements spontanés
 - o 2 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue)
 - o 17 naissances vivantes avec malformation
 - o 39 naissances vivantes sans malformation

▪ **Données issues de Terappel**

L'extraction de la base de données Terappel, sur la période 1984 – mars 2015, a permis de recenser 22 appels concernant le vigabatrin, dont 4 dans le cadre d'un souhait de grossesse (pas d'exposition lors de l'appel), 2 pour des questions d'ordre général (pas d'exposition au cours de la grossesse) et 3 pour lesquels l'évolution n'est pas connue. Ainsi, l'extraction a permis d'identifier 13 grossesses exposées au vigabatrin, au moins au 1^{er} trimestre dans tous les cas, et d'évolution connue. Parmi celles-ci, 8 ont été recueillies prospectivement (i.e. suivi par le CRPV débuté avant 23SA ou évolution de la grossesse non connue au moment de l'appel) et 5 rétrospectivement (i.e. suivi par le CRPV à partir de 23SA ou évolution de la grossesse connue au moment de l'appel).

Parmi les 8 grossesses recueillies prospectivement :

- 2 grossesses exposées au vigabatrin en monothérapie (respectivement à 1,5 et 2 g/j) ayant donné lieu à 3 naissances sans malformation (dans un cas naissance de jumelles transférées en néonatalogie, sans information complémentaire)
- 6 grossesses exposées à des antiépileptiques en association, ayant conduit à :
 - o 1 avortement volontaire
 - o 5 naissances vivantes sans malformation

Parmi les 5 grossesses recueillies rétrospectivement :

- 1 grossesse exposée au vigabatrin en monothérapie : 1 naissance vivante à terme sans malformation mais ayant présentée une infection maternofoetale et ictère ayant nécessité une photothérapie
- 4 grossesses exposées à des antiépileptiques en association, ayant conduit à 4 naissances vivantes sans malformation, dont
 - o Un enfant présentant un syndrome de sevrage (examen clinique marqué par une hypotonie globale avec plafonnement du regard, pas de suivi, regard non accroché. Hypotonie axial avec tonus segmentaire normal puis évolution progressive vers un syndrome de sevrage avec une hypotonie axiale et une hypertonie segmentaire associé à des trémulations et des troubles digestifs de type difficultés alimentaires et des régurgitations fréquentes jusqu'aux vomissements) chez un nouveau-né dont la mère a été traitée jusqu'à l'accouchement par clobazam (et carbamazépine et gabapentine).
 - o Un enfant présentant un ictère nécessitant 48 heures de photothérapie et dont la motricité de l'œil droit est impossible à obtenir dans le regard externe droit seulement.

Tableau 46 : Issues de grossesses rapportées dans les études portant sur la vigabatrine **en monothérapie**

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures	
DONNEES PROSPECTIVES						
Morrow <i>et al.</i> , 2006 (Registre UKEPR)	UK - Irlande (1996-2005) (Prospectif)	6		/	0	
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP) – 1^{er} Trimestre	International (42 pays) (1999 – 2016) (Prospectif)	4		/	0	
Vajda <i>et al.</i> , 2014 (Registre Epilepsie Australien) – 1^{er} Trimestre	Australie (1998-2013) (Prospectif)	1		/	0	
Non publié (Terappel) – Au moins 1^{er} Trimestre	France (jusqu'à mars 2015) (Prospectif)	2 (3 naissances)		/	0	- Exposition : 1,5 g/j et 2g/j - Naissance de jumelles mutées en néonatalogie, sans autre information
DONNEES RETROSPECTIVES						
Tran <i>et al.</i> , 1998 (Pharmacocinétique)	? (?) (Rétrospectif)	1		/	0	1 femme enceinte exposée à 1000 mg, deux fois par jour.
Fonager <i>et al.</i> , 2000 (Croisement de registres Danois) – 1^{ier} – 3^{ième} trimestre	Danemark (1991 - 1998) (Rétrospectif)	?		Un cas de malformation du genou réfuté après réexamen.	0	Nombre de grossesses exposées au vigabatrin en mono- et polythérapie : 11
Wide <i>et al.</i> , 2004 (Croisement de registres Suédois) – Début de grossesse	Suède (1995-2001) (Rétrospectif)	3		/	0	
Mawer <i>et al.</i> , 2010 Cohorte	UK (2000 - 2006) (Rétrospectif)	1		/	0	
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre des naissances norvégien) –	Norvège (1999 – 2011) (Rétrospectif)	?		/	0	Nombre de grossesses exposées au vigabatrin en mono- et polythérapie : 14.

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures	
Pendant la grossesse						
Non publié (Données de PV) – Au moins 1^{er} trimestre	Monde (jusqu'au 01/09/2015) (Rétrospectif principalement)	52	- 19 avortements spontanés - 2 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue) - 1 mort-né (sans anomalie détectée) - 4 naissances vivantes avec malformation - 26 naissances vivantes sans malformation	- 1 malformation rénale - 2 malformations cardiaques (1 CIV et 1 cas fatal de transposition des gros vaisseaux, CIV, CIA et de sténose de la valve pulmonaire) - 1 paralysie faciale gauche transitoire	4	+ 3 naissances vivantes avec malformation (2 dysplasies de la hanche ; 1 fente palatine) pour lesquelles la période d'exposition n'est pas connue
Non publié (Terappel) – Au moins 1^{er} Trimestre	France (jusqu'à mars 2015) (Rétrospectif)	1	- 1 naissance à terme		0	- Dose Vigabatrine : 3 g/j - Infection maternofoetale et ictère ayant nécessité une photothérapie

CIA : communication interauriculaire ; CIV : communication interventriculaire

Tableau 47 : Issues de grossesses rapportées dans les études portant sur la vigabatrine en polythérapie

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Co-exposition	Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures		
DONNEES PROSPECTIVES							
Non publié (Terappel) – Au moins 1 ^{er} Trimestre	France (jusqu'à mars 2015) (Prospectif)	6**	- 1 avortement volontaire (terme inconnu (>7SA))	/	/	- lamotrigine (T1) - clonazépam (T1)	Dose vigabatrine : 1,5 g/j
			- 5 naissances vivantes sans malformation	/	0	- carbamazépine (T1+T2+T3) - clonazépam (T1+T2+T3)	Dose vigabatrine : 4 g/j
						- carbamazépine (T1+T2+T3) - clonazépam (T1+T2+T3)	Dose vigabatrine : 4 g/j
						- carbamazépine (T1+?)	Dose vigabatrine : 2,25 g/j
						- carbamazépine (T1+T2+T3)	Dose vigabatrine : 2 g/j
						- carbamazépine (T1)	Dose vigabatrine : 2 g/j
DONNEES RETROSPECTIVES							
Comité des spécialités pharmaceutiques, 1999 (Données PV)	Monde (?) (Rétrospectif)	192**	- 10,9 % d'avortements spontanés - 14,5 % d'anomalies congénitales, dont 64,3% étaient majeures		18**	Administration concomitante d'autres médicaments antiépileptiques lors des grossesses rapportées.	Aucune information sur les éventuelles anomalies du champ visuel chez les enfants exposés <i>in utero</i> .
Sorri <i>et al.</i> , 2005 Champ visuel	Finlande (1989 - ?) (Rétrospectif)	2**		1 cas de polymalformation	1**	Co-exposition à la carbamazépine et au valproate	
Fonager <i>et al.</i> , 2000 (Croisement de registres Danois) – 1 ^{ier} – 3 ^{ième} trimestre	Danemark (1991 - 1998) (Rétrospectif)	11**		Hydronéphrose	1**	Co-exposition à la carbamazépine	
Non publié (Terappel) – Au moins 1 ^{er} Trimestre	France (jusqu'à mars 2015) (Rétrospectif)	4**	4 naissances vivantes sans malformation	/	0	- acide valproïque (T1+T2+T3)	Dose vigabatrine : 2 g/j. Enfant présentant un ictère nécessitant 48 heures de photothérapie. Motricité de l'œil droit est impossible à obtenir dans le regard externe droit seulement.
						- gabapentine (T1+T2+T3) - diazépam (T1+T2+T3)	Dose vigabatrine : 2 g/j
						- acide valproïque (T1+T2+T3)	Dose vigabatrine : 2 g/j

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Co-exposition	Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures		
						- carbamazépine (T1+T2+T3) - gabapentine (T1+T2+T3) - clobazam (T1+T2+T3)	- Dose vigabatrine : 2 g/j - Syndrome de sevrage
Veiby <i>et al.</i> , 2014 (Registre des naissances norvégien) – Pendant la grossesse	Norvège (1999 – 2011) (Rétrospectif)	14**		/	0		
Non publié (Données de PV) – Au moins 1ier trimestre	Monde (jusqu'au 01/09/2015) (Rétrospectif principalement)	119**	- 12 avortements spontanés - 7 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue) - 74 naissances vivantes sans malformation	/	0		A priori ces données inclues celles de issues du Comité des spécialités pharmaceutiques, 1999 Pharmacovigilance
			- 3 avortements volontaires (avec anomalie détectée)	1 Anencéphalie ; 1 Siamois ; 1 spina bifida, atrésie de l'artère pulmonaire, CIV et microcéphalie	3**	Co-exposition non spécifiées	
			- 23 naissances vivantes avec malformation		23**	Cf. tableau page suivante	

** : mono et polythérapie ; CIV : communication interventriculaire ; PV : pharmacovigilance

▪ **Types de malformations observées**

Parmi les grossesses exposées au vigabatrin seul, 7 cas de malformations ont été rapportés :

- 4 après exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse :
 - 1 malformation rénale
 - 2 malformations cardiaques (1 communication interventriculaire et 1 cas fatal de transposition des gros vaisseaux, de communication interventriculaire ; de communication interauriculaire et de sténose de la valve pulmonaire)
 - 1 anomalie neurologique (paralysie faciale gauche transitoire)
- 3 après exposition à une période non connue :
 - 2 dysplasies de la hanche
 - 1 fente palatine

Parmi les grossesses exposées au vigabatrin en polythérapie, 40 cas de malformations ont été rapportés, avec pour la grande majorité la co-administration d'antiépileptiques connus pour leur caractère malformatif. La répartition selon le(s) antiépileptique(s) co-administré(s) est la suivante :

Tableau 48 : Répartition des types de malformations observées chez les enfants exposés au vigabatrin en polythérapie, selon le(s) antiépileptique(s) co-administré(s) (source : laboratoire Princeps)

Number of AEDs associated to VGB	Concomitant AED	Malformations
VGB+1 AED (n = 29)	CBZ (n = 16)	Anencephaly (n = 1), Plagiocephaly (n = 2), Congenital central nervous system anomaly (NOS) (n = 1), Craniostenosis (n = 1), Meningoencephalocele (n = 1) Cleft palate (n = 1) Congenital cardiovascular anomaly (n = 1), ventricular septal defect (n = 1) Developmental hip dysplasia (n = 3) Talipes (n = 2) Clinodactyly (n = 2), congenital hand malformation (n = 1) Dysmorphism (n = 2) Hypospadias (n = 1), cryptorchidism (n = 1) Skull malformation (n = 1) Congenital musculoskeletal anomaly (n = 2), congenital limb hyperextension (n = 1) Anophthalmos (n = 1) Choanal atresia (n = 1), diaphragmatic hernia (n = 1) Breast malformation (n = 1)
	PHT (n = 1)	Plagiocephaly (n = 1)
	VPA (n = 12)	Congenital central nervous system anomaly (NOS) (n = 1), Pierre Robin syndrome (n = 1) Dysmorphism (n = 4) Congenital hand malformation (n = 1) Congenital eye disorder (n = 1) Spina bifida (n = 1) Congenital musculoskeletal anomaly (n = 1), Congenital torticollis (n = 1) Ventricular septal defect (n = 3) Hypospadias (n = 2), Talipes (n = 1)
VGB+2 AED (n = 11)	CBZ+VPA (n = 3)	Dysmorphism (n = 2) Hypospadias (n = 1) Renal aplasia (n = 1) Congenital bowing of long bones (n = 1)
	CBZ+PHB (n = 2)	Renal atrophy (n = 1) Trisomy 21 (n = 1)
	LTG+TOP (n = 3)	Dysmorphism (n = 2) Phymosis (n = 1) Developmental hip dysplasia (n = 2) Congenital hydronephrosis (n = 2)
	OXB+CLZ (n = 1)	Pierre Robin syndrome (n = 1)
	PHT+TOP (n = 2)	Congenital vesicoureteric reflux (n = 2)

18.3.3 Relation dose-effet

Chez l'adulte, l'efficacité maximale est généralement obtenue avec une posologie quotidienne comprise entre 2 et 3 g. Le traitement est instauré à une posologie quotidienne de 1 g en complément du traitement antiépileptique du patient. La dose quotidienne doit ensuite être augmentée par paliers de 0,5 g à intervalles d'une semaine en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. La dose maximale recommandée est de 3 g/jour.

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier de données concernant la relation entre la dose de vigabatrine et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero*.

18.4 Risque d'anomalie du champ visuel

Suite à un signal de sécurité concernant des anomalies du champ visuel (parfois irréversibles) chez des patients traités par vigabatrin, des modalités de prescription restreintes ont été mises en œuvre (le traitement par SABRIL ne peut être instauré que par un spécialiste en épileptologie, neurologie ou neurologie pédiatrique. Le suivi doit être assuré sous la supervision d'un spécialiste en épileptologie, neurologie ou neurologie pédiatrique). Dans ce contexte, 2 études ont été menées afin d'évaluer l'impact de la vigabatrine sur le champ visuel d'enfants exposés *in utero*.

La première (Sorri *et al.*, 2005) rapporte les résultats d'examens ophtalmiques et neurologiques de 2 enfants exposés *in utero* au vigabatrin. Les enfants sont examinés cliniquement et à l'aide d'une méthode de périmétrie cinétique et statique (et via une méthode basée sur les potentiels évoqués visuels dans un cas) :

- enfant 1 : l'exposition a eu lieu en début de grossesse (1 g) puis graduellement diminuée à partir de 22 semaines de grossesse, avec co-administration de carbamazépine (1,2 g). Les examens réalisés chez l'enfant âgé de 7 ans et 9 mois ne montrent pas de dysmorphie dans la région orbitale ; pas d'anomalie à la périmétrie statique et une légère constriction concentrique à la périmétrie cinétique.
- enfant 2 : l'exposition a eu lieu à partir du 2nd trimestre (2 g augmenté à 3 g), avec co-administration de carbamazépine et valproate. Les examens réalisés chez l'enfant âgé de 6 ans et 10 mois (diagnostic de retard mental) mais les résultats des tests de périmétrie cinétique ne sont pas fiables et les résultats à la méthode basée sur les Potentiels évoqués visuels sont à la limite.

Les auteurs concluent que les 2 enfants ne présentent pas d'anomalies ophtalmiques claires : aucune malformation structurale des yeux ou de la région orbitale n'est rapportée, mais des résultats limites à certains tests réalisés ne permettent pas aux auteurs de conclure quant au risque d'anomalie du champ visuel chez des enfants exposés *in utero* au vigabatrin.

Dans la seconde étude (Lawthom *et al.*, 2009), ont été examinés 4 enfants nés de 3 mères ayant reçu du vigabatrin pendant leur grossesse (co-administration de carbamazépine). Les doses quotidiennes moyennes de vigabatrin sont respectivement de 2,82 ; 2,74 et 2,99 g. Les enfants ont été examinés à 6,8 ; 10,3 ; 8,6 et 15,8 ans. L'exploration du champ visuel des mères et des enfants a été réalisée :

- à l'aide d'une méthode de périmétrie standard statique (Humphrey)
- par mesure de l'épaisseur des fibres nerveuses rétinienne

Les mères et les enfants sont asymptomatiques. Deux des mères présentent des anomalies du champ visuel (diminution du champ visuel et de l'épaisseur des fibres nerveuses rétinienne), ce qui n'est pas le cas des enfants, qui présentent un champ visuel normal et une épaisseur normale des fibres nerveuses rétinienne.

Parmi les données de pharmacovigilance enregistrées par le laboratoire, il est rapporté :

- monothérapie : 2 cas de nouveau-nés ayant présenté une anomalie du champ visuel après exposition *in utero* au vigabatrin seul : dans un cas l'exposition maternelle a eu lieu avant la conception et la période d'exposition n'est pas connue dans le second cas.
- polythérapie : 2 cas de nouveau-nés ayant présenté une anomalie du champ visuel après exposition *in utero* à la carbamazépine et au vigabatrin pour lequel l'exposition maternelle a eu lieu avant la conception dans un cas et en cours des 2 premiers trimestres dans le second cas.

18.5 Troubles neuro-développementaux

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier d'étude spécifique sur le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au vigabatrin seul. Les données actuellement disponibles rapportent :

- [Guveli et al., 2015](#) : étude rétrospective chez des enfants de 6 à 15 ans nés de mères épileptiques et incluant **un enfant exposé *in utero* au vigabatrin à 500 mg/j** (en co-exposition avec du phénobarbital à 100 mg/j, de la phénytoïne à 50 mg/j et de la carbamazépine à 200 mg/j). Le résultat individuel aux tests cognitifs (QI) de cet enfant n'est pas rapporté.
- [Bromley et al., 2010](#) et [Baker et al., 2015](#) : dans l'étude prospective multicentrique longitudinale conduite par le « *Liverpool and Manchester neurodevelopment group* », il est rapporté 1 exposition au vigabatrin parmi le groupe « autre monothérapie » incluant les expositions suivantes : phénytoïne (n = 7 ou 8 suivant l'âge des enfants lors du suivi) ; topiramate (n = 2) ; gabapentine (n = 2) ; topiramate (n = 2) et oxcarbazépine (n = 1). Un excès de risque de retard chez les enfants d'âge pré-scolaire et un recours accru en soutien scolaire sont notés de ce groupe, sans précision individuelle sur les antiépileptiques concernés.
- données de pharmacovigilance, après exposition au vigabatrin seul :
 - o 1 cas de troubles de langage (période d'exposition non spécifiée)
- données de pharmacovigilance, après exposition au vigabatrin en association :
 - o 1 cas de retard de langage chez une enfant de 2 ans, dont la mère a été traitée par carbamazépine et vigabatrin (période d'exposition non spécifiée)
 - o 1 cas de retard de psychomoteur chez une enfant de 2 ans, dont la mère a été traitée par carbamazépine et vigabatrin (tout au long de la grossesse)
 - o 3 cas de retard du développement chez des enfants co-exposés *in utero* au valproate.

A noter qu'une étude comparative en ouvert comparant les enfants traités par vigabatrin et carbamazépine rapporte que parmi les 38 enfants épileptiques traités par vigabatrin (âgés de 6 mois à 10 ans et 3 mois), l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'irritabilité/excitabilité (n = 6 ; 15,8 %) nécessitant l'arrêt de la vigabatrin dans un cas (patient présentant un comportement antisocial).

18.6 Contraception

La rubrique Interactions du RCP actuel de la spécialité princeps mentionne que « Comme la vigabatrine n'est ni métabolisée, ni liée aux protéines, ni inducteur d'enzymes hépatiques à cytochrome P450 responsables du métabolisme des médicaments, il y a peu de risque d'interaction avec d'autres médicaments. ». Le RCP ne fait pas état d'information spécifique concernant les contraceptifs oraux.

19 Zonisamide

19.1 Données animales (RCP du princeps)

Le zonisamide a provoqué des anomalies du développement chez la souris, le rat et le chien et il a été embryolétal chez le singe lorsqu'il a été administré pendant la période d'organogenèse à des posologies et des concentrations plasmatiques maternelles similaires ou inférieures aux niveaux thérapeutiques chez l'homme. Chez la rate, une diminution du nombre de corps jaunes et des sites d'implantation a été observée à des niveaux d'exposition équivalents à la dose thérapeutique maximale chez l'homme ; des cycles œstraux irréguliers et une diminution du nombre de fœtus vivants ont été constatés à des niveaux d'exposition trois fois supérieurs.

19.2 Données pharmacocinétiques

Sur la base d'un cas, [Kawada et al., 2002](#) trouvent des concentrations équivalentes dans le sang de cordon ombilical et le sang maternel.

19.3 Risque malformatif

19.3.1 Littérature scientifique

Les données disponibles dans la littérature scientifique concernant le risque malformatif du zonisamide sont décrites ci-après et résumées dans le Tableau 49. Il convient de noter que le laboratoire ne fournit aucune de ces références mais précise que les données issues de la littérature scientifique sont intégrées aux données de pharmacovigilance.

- **Etudes prospectives**

- **Sans comparateur**

[Hernandez-Diaz et al., 2012](#) Registre observationnel, prospectif Nord-Américain (Etats Unis et Canada) établi à Boston en 1997 (registre NAAED). Ce registre intègre des cas prospectifs « purs », pour lesquels aucune information sur l'issue de grossesse n'est connue lors de l'inclusion et des cas prospectifs « traditionnels », pour lesquels quelques informations sur le fœtus sont connues, typiquement suite à l'échographie réalisée entre 16 et 20 SG. Les dernières données publiées concernent la période d'étude (1997 – 2011) et les fréquences de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à une monothérapie antiépileptique utilisée au cours du 1^{er} trimestre de grossesse ont été comparées à deux groupes contrôles : (i) population contrôle composée de femmes enceintes de l'entourage (amis et famille) non exposées aux antiépileptiques (ii) population de femmes enceintes exposées à la lamotrigine. Ce registre inclut 90 femmes exposées au zonisamide en monothérapie au 1^{er} trimestre et ne rapporte aucun cas de malformations majeures, soit un taux de malformation de 0 % (0,0 % – 3,3 %). Les données ne permettent pas d'analyse statistique par rapport aux groupes contrôles considérés dans le registre.

[Tomson et al., 2018](#) (Registre EURAP). Registre international, observationnel et prospectif lancé en 1999 en Suède et en Italie et recueillant actuellement des données issues de 42 pays (Europe, Australie, Asie, Amérique du Sud et Afrique). Ce registre ne restreint pas l'inclusion sur l'indication du traitement antiépileptique. Sur la période d'étude (1999 – 2016), les 7555 grossesses exposées au 1^{er} trimestre de grossesse à une monothérapie antiépileptique ont conduit à 7275 nouveau-nés vivants, 43 morts périnatales et 37 interruptions thérapeutiques de grossesses en raison d'anomalies fœtales. Parmi les 9 femmes enceintes exposées au zonisamide en monothérapie, aucun cas de malformations majeures n'a été rapporté.

- **Etude rétrospective**

[Kallen et al., 2013](#). Etude rétrospective d'enfants nés de mères épileptiques entre 1996 et 2011 en Suède, avec un recueil prospectif des données. La cohorte est constituée grâce au croisement du registre suédois des naissances, du registre suédois des malformations et des dossiers médicaux hospitaliers. Les enfants exposés aux antiépileptiques en début de grossesse (n = 4437) sont identifiés à partir du registre suédois des naissances, parmi lesquels 3 enfants exposés *in utero* au zonisamide en monothérapie, dont 1 présentant une malformation (non précisée). Le faible nombre de cas n'a pas permis la réalisation d'analyse statistique.

19.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire titulaire de l'AMM, à savoir EISAI a fourni une revue cumulative des cas enregistrés dans sa base globale de données de pharmacovigilance, et cela du 01 avril 2000 jusqu'au 15 novembre 2015. A noter que le laboratoire précise que les données issues de la littérature scientifique sont intégrées aux données de pharmacovigilance. De surcroît, indépendamment des données fournies par le laboratoire, une extraction des données de la base Terappel a été réalisée, depuis sa création jusqu'en mars 2015¹⁹.

▪ **Données de la base internationale de pharmacovigilance du laboratoire**

Le laboratoire a réalisé une recherche globale dans sa base de données de pharmacovigilance, sur le SMQ (Standardised MedDRA Queries) : « Congenital, Familiar and Genetic Disorders » et le HLG « Pregnancy, labor, delivery and postpartum conditions ». Sont considérées ici les grossesses exposées au zonisamide enregistrées dans la base de pharmacovigilance du laboratoire. Ainsi, au 15 novembre 2015, il est rapporté 282 grossesses exposées au zonisamide (128 en monothérapie et 154 en polythérapie), parmi lesquelles 215 dont l'issue est connue.

Parmi les 149 grossesses exposées *via* la mère avec une issue connue et recueillies prospectivement :

- monothérapie : 43 grossesses exposées au moins au 1^{er} trimestre, ayant conduit à :
 - o 7 avortements spontanés
 - o 3 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue)
 - o 1 avortement thérapeutique (avec anomalie détectée) (cf Tableau)
 - o 31 enfants nés vivants sans malformation
 - o 1 enfant né vivant avec malformation (cf Tableau)
- monothérapie : 11 grossesses exposées après le 1^{er} trimestre ou à une période non connue ayant conduit à 3 avortements spontanés et 8 enfants nés vivants sans malformation
- polythérapie : 70 grossesses exposées au moins au 1^{er} trimestre, ayant conduit à :
 - o 5 avortements spontanés
 - o 3 avortements thérapeutiques (avec anomalies) (cf Tableau)
 - o 6 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue)
 - o 1 mort-né avec malformation (cf Tableau)
 - o 2 mort-nés sans malformation (cf Tableau)
 - o 44 naissances vivantes sans malformation
 - o 9 enfants nés vivants avec malformation (cf Tableau)
- polythérapie : 25 grossesses exposées après le 1^{er} trimestre ou à une période non connue ayant conduit à 6 avortements spontanés, 1 mort-né sans malformation et 18 naissances vivantes sans malformation.

Parmi les 66 grossesses exposées *via* la mère avec une issue connue et recueillies rétrospectivement :

- monothérapie : 19 grossesses exposées au moins au 1^{er} trimestre, ayant conduit à :
 - o 2 avortements spontanés
 - o 2 avortements thérapeutiques (avec anomalies)
 - o 11 enfants nés vivants sans malformation
 - o 4 enfants nés vivants avec malformation, exposition toute la grossesse au zonisamide
- monothérapie : 9 grossesses exposées après le 1^{er} trimestre ou à une période non connue ayant conduit à la naissance d'un enfant porteur d'une malformation et de 8 sans malformation.
- polythérapie : 24 grossesses exposées au moins au 1^{er} trimestre, ayant conduit à :
 - o 2 avortements thérapeutiques avec malformations (cf Tableau)
 - o 16 naissances vivantes sans malformation
 - o 6 enfants nés vivants avec malformation (cf Tableau)
- polythérapie : 14 grossesses exposées après le 1^{er} trimestre ou à une période non connue ayant conduit à 1 avortement volontaire (sans anomalie détectée ou issue non connue), 1 mort-né sans malformation, 5 naissances vivantes avec malformation et 7 naissances vivantes sans malformation.

▪ **Données issues de Terappel**

L'extraction de la base de données Terappel, sur la période 1984 – mars 2015, a permis de recenser 24 appels concernant le zonisamide, dont 3 dans le cadre de question avant la grossesse ; 3 pour lesquels l'évolution n'est pas connue et 3 pour lesquels l'exposition n'a pas eu lieu au cours de la grossesse ou n'a pas été confirmée. Ainsi la recherche a permis de recenser 15 cas d'exposition au

¹⁹ Base de données dédiées aux cas d'exposition aux médicaments au cours de la Grossesse, créée en 1984 et actuellement utilisée par 20 CRPV.

cours de la grossesse avec une issue connue : 9 grossesses recueillies prospectivement (i.e. suivi par le CRPV débuté avant 23SA ou évolution de la grossesse non connue au moment de l'appel) et 6 recueillies rétrospectivement (i.e. suivi par le CRPV à partir de 23SA ou évolution de la grossesse connue au moment de l'appel).

Parmi les 9 grossesses colligées prospectivement exposées au zonisamide :

- 1 grossesse exposée à une monothérapie antiépileptique : 1 naissance vivante à terme (40 semaines ; 2890 g), avec une exposition au zonisamide jusqu'à 6 SA. A 1,5 mois de vie, un contrôle échographique note une micro-communication inter ventriculaire musculaire négligeable et minime, accélération en distal des branches de l'artère pulmonaire, constatations banales pour l'âge et sans retentissement. Pas de nouveau contrôle nécessaire avant l'âge de 3-5 ans et seulement si persistance de signes à l'auscultation ; aucune précaution particulière à prévoir pour cet enfant.
- 8 grossesses exposées à des antiépileptiques en association, ayant conduit à :
 - o 1 fausse couche spontanée (9 SA) (co-exposition oxcarbazépine, lamotrigine et clobazam)
 - o 5 naissances vivantes à termes sans malformation :
 - 2 avec une exposition en début de grossesse (respectivement jusqu'à 5 et 6 SA)
 - 3 avec une exposition pendant tout le 1^{er} trimestre et au-delà (jusqu'à l'accouchement dans 2 cas et au moins jusqu'à la 19^{ème} semaine dans un cas)
 - o 2 naissances vivantes avec malformation :
 - 1 enfant présentant un pied varus (exposition au zonisamide au 1^{er} trimestre, jusqu'à une date non connue ; co-exposition au lévétiracétam toute la grossesse)
 - 1 malformation rénale observée à l'échographie : duplicité pyélique bilatérale avec dilatation modérée du pyelon inférieur gauche (co-exposition au valproate)

Parmi les 6 grossesses recueillies rétrospectivement exposées au zonisamide tout le 1^{er} trimestre et au-delà : toutes exposées à des antiépileptiques en association, ayant conduit à :

- 2 naissances vivantes avec malformation :
 - o pied varus, dysmorphie faciale, retard du développement à l'âge de 3 ans (retard de langage) (co-exposition au valproate, zonisamide et clonazépam)
 - o hypertrophie harmonieuse et rétrognatisme (co-exposition topiramate, carbamazépine et diazépam)
- 4 naissances vivantes sans malformation (dont un retard de croissance intra-utérin diagnostiqué à l'échographie du 3^{ème} trimestre et une naissance à terme d'un enfant de 2860 g).

▪ **Données cumulatives / Types de malformations observées**

Les données fournies par le laboratoire sont difficile à exploiter, notamment parce que :

- Bien que le laboratoire précise que les données issues de la littérature scientifique sont intégrées à la base de pharmacovigilance, le fait que le nombre de grossesses prospectives exposées en monothérapie enregistrées dans la base de pharmacovigilance soit inférieur à celui publié par [Hernandez-Diaz et al., 2012](#), laisse douter quant à l'enregistrement de l'ensemble des données de la littérature. De surcroît, les données sont trop résumées pour pouvoir déterminer avec certitude si les données de la littérature sont incluses ou non dans la base de pharmacovigilance, ce qui ne permet pas de réaliser une analyse quantitative cumulée.
- Pour analyser la fréquence de chaque type de malformations, il aurait été nécessaire de distinguer le caractère prospectif et rétrospectif pour chaque cas de malformations rapporté, ce qui n'a pas été fait par le laboratoire.

Fréquence – Données cumulatives - Exposition en monothérapie :

S'agissant des expositions au zonisamide en monothérapie au moins au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse et colligées prospectivement, les données cliniques actuellement disponibles rapportent :

- littérature scientifique ([Tomson et al., 2018](#) et [Hernandez-Diaz et al., 2012](#)) : aucun cas de malformation majeure parmi les 99 grossesses exposées au zonisamide en monothérapie au moins au cours du 1^{er} trimestre et colligées prospectivement
- données de pharmacovigilance : 2 cas de malformations majeures parmi les 43 grossesses au zonisamide en monothérapie au moins au cours du 1^{er} trimestre et colligées prospectivement
- données de Terappel : 1 cas de micro communication interventriculaire

En faisant l'hypothèse que ne sont pas inclus dans les données de pharmacovigilance du laboratoire :

- les données issues des registres puisque 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).

en cumulatif, il serait rapporté 3 cas de malformation parmi les 143 grossesses exposées au zonisamide en monothérapie au moins au cours du 1^{ier} trimestre et colligées prospectivement (2,1 %). De plus, sept cas de malformations sont rapportés rétrospectivement.

Types de malformations observées :

- monothérapie antiépileptique : les 10 cas de malformations rapportés consistent en :
 - o 2 non précisées
 - o 3 malformations cardiaques
 - o 1 Syndrome de Moebius
 - o 1 agénésie du corps calleux (SNC)
 - o 1 malformation des membres
 - o 2 multiples (cardiaque et anomalie spinale dans un cas ; cardiaque, cutané, anomalie ventricule cérébrale, hydrocéphalie, pulmonaire, membres dans le 2nd cas)
- polythérapie antiépileptique : parmi les 24 cas de malformations rapportées :
 - o 17 présentent des facteurs de risque connus :
 - 12 avec co-exposition incluant du valproate
 - 2 avec co-exposition à la carbamazépine (1 anencéphalie ; 1 hydrocéphalie)
 - 2 avec co-exposition à la carbamazépine et au topiramate (1 malformation intestinale et un rétrognatisme)
 - 1 avec co-exposition au phénobarbital (malformation cardiaque)
 - o 7 ne présentent pas de co-exposition à un antiépileptique connu pour être tératogène et consistent-en :
 - 3 malformations cardiaques
 - 2 anomalies des membres (1 pied varus, 1 polydactylie)
 - 2 anomalies du système nerveux central (1 méningocèle/engagement cérébral et 1 anencéphalie (co-exposition phénytoïne))

Parmi les malformations rapportées, sans co-exposition à un antiépileptique connu pour être tératogène, les malformations rapportées 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 autre que les co-expositions antiépileptiques (tel 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.

19.3.3 Relation dose-effet

Zonegran peut être administré en monothérapie ou en association au traitement en cours chez l'adulte. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique, avec une dose d'entretien habituelle de 300 à 500 mg/j (cf. RCP).

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier de données concernant la relation entre la dose de zonisamide et le risque de troubles chez l'enfant exposé *in utero*.

Tableau 49 : Issues de grossesses rapportées dans les études portant sur le zonisamide en monothérapie

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures	
DONNEES PROSPECTIVES						
Tomson <i>et al.</i> , 2018 (Registre EURAP) – 1 ^{er} Trimestre	International (42 pays) (1999 – 2016) (Prospectif)	9		/	0	
Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012 (Registre NAAED) – 1 ^{er} Trimestre	USA - Canada (1997-2011) (Prospectif)	90		/	0	IC du pourcentage : (0 % - 3,3 %)
Non publié (Terappel) – Début de grossesse (jusqu'à 6 SA)	France (jusqu'à mars 2015) (Prospectif)	1	Enfant né à terme (40 SA) de 2890 g	Micro-Communication inter ventriculaire (CIV)	1	Examen à la naissance: léger souffle systolique à 1/6. Contrôle échographique à 1.5 mois de vie : micro-CIV musculaire négligeable et minime accélération en distal des branches de l'artère pulmonaire, constatations banales pour l'âge et sans retentissement. Pas de nouveau contrôle nécessaire avant l'âge de 3-5 ans et seulement si persistance de signes à l'auscultation. Aucune précaution particulière à prévoir
Non publié (Données de PV incluant la littérature scientifique) – Au moins 1 ^{er} trimestre	Monde (jusqu'au 15/11/2015) (Prospectif)	43	- 7 avortements spontanés - 3 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue) - 31 enfants nés vivants sans malformation - 1 avortement thérapeutique (avec anomalie détectée) - 1 enfant né vivant avec malformation		2	- 1 Syndrome de Moebius - 1 agénésie du corps calleux (SNC) - 1 non précisée - 2 cardiaques - 1 malformation des membres - 2 multiples : . cardiaque et anomalie spinale . cardiaque, cutané, anomalie ventricule cérébrale, hydrocéphalie, pulmonaire, membres.
DONNEES RETROSPECTIVES						
Non publié (Données de PV incluant la littérature scientifique) – Au moins 1 ^{er} trimestre	Monde (jusqu'au 15/11/2015) (Rétrospectif)	19	- 2 avortements spontanés - 11 enfants nés vivants sans malformation - 2 avortements thérapeutiques (avec anomalies) - 4 enfants nés vivants avec malformation, exposition toute la grossesse au zonisamide		6	
Kallen <i>et al.</i> , 2013 (Croisement de registres Suédois) – Début de grossesse	Suède (1995-2001) (Rétrospectif)	3		Non précisée	1	

Tableau 50 : Issues de grossesses rapportées dans les études portant sur le zonisamide **en polythérapie**

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Co-exposition	Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures		
Non publié (Terappel) – Au moins 1^{er} Trimestre	France (jusqu'à mars 2015) (Prospectif)	7**	- 1 avortement spontané (9 SA) - 2 naissances vivantes avec malformation - 4 naissances vivantes sans malformation	Pied varus	2	- lévétiracétam (T1+T2+T3)	Exposition au zonisamide jusqu'à un terme non connu (38 SA ; 2830 g)
				Double pyelon bilatéral avec dilatation modérée du pyelon inférieur gauche		- acide valproïque (T1+T2+T3)	- Dose zonisamide : 500 mg/jour jusqu'à un terme non connu
				/	/	- lévétiracétam (T1) - lamotrigine (T1+T2+T3)	Suivi à 2 ans : marche à 1 an, croissance normale, neuro-développement ok. Exposition zonisamide toute la grossesse
				/	/	- lamotrigine (T1+T2+T3)	Bon développement psychomoteur mais durée du suivi non précisée. Exposition zonisamide jusqu'à un terme non connu
Non publié (Données de PV incluant la littérature scientifique) – Au moins 1^{ier} trimestre	Monde (jusqu'au 15/11/2015) (Prospectif)	Prospectif : 70** Rétrospectif : 24**	Prospectif : - 5 avortements spontanés - 3 avortements thérapeutiques (avec anomalies) - 6 avortements volontaires (sans anomalie détectée ou issue non connue) - 1 mort-né avec malformation - 2 mort-nés sans malformation - 44 naissances vivantes sans malformation - 9 enfants nés vivants avec malformation Rétrospectif : - 2 avortements thérapeutiques avec malformations - 16 naissances vivantes sans malformation	Hypoparathyroïdisme congénital	/ (pas une malformation)	- lévétiracétam	Dose zonisamide : 600-700 mg/j
				Malformation multiples (méningocèle, hydrocéphalie, hypospadias, cardiaque, dysplasie de la hanche)	1	- Valproate	Dose zonisamide : 300 mg/j
				Spina bifida / hydrocéphalie	1	- Valproate	Dose zonisamide : 300 mg/j
				Méningocèle / engagement cérébral	1	- lévétiracétam	Dose zonisamide : 500 puis 400 mg/j
				Spina bifida / persistance du canal artériel	1	- Valproate	Dose zonisamide : 600-700 mg/j
				Anencéphalie	1	- Carbamazépine	Dose zonisamide : 300 mg/j
				Cardiaque (communication inter ventriculaire)	1	- Phénobarbital	Dose zonisamide : 400 mg/j
				Malformation main	1	- Valproate	Dose zonisamide : 100 mg/j
				Mort-né avec spina bifida	1	- Valproate - Lamotrigine	Dose zonisamide : 400 mg/j

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Co-exposition	Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures		
			- 6 enfants nés vivants avec malformation			- Clobazam	
				Cardiaque (communication inter auriculaire)	1	- Lamotrigine - Clobazam	Dose zonisamide : 500 mg/j
				Cardiaque, rénale, cytogénétique	1	- Valproate	Dose zonisamide : 200 mg/j
				Polydactylie	1	- Clobazam	Dose zonisamide : 200 puis 100 mg/j
				Mort néonatale avec malformation intestinale	1	- Carbamazépine - Topiramate - Acétazolamide	
				Cardiaque et retard de développement	1	- Valproate - Lamotrigine - Clobazam	Dose zonisamide : 400 mg/j
				Hydrocéphalie (avortement thérapeutique)	1	- Carbamazépine - Clobazam	Dose zonisamide : 300 mg/j
				Cardiaque (communication inter auriculaire)	1	- Lévétiracétam	Dose zonisamide : 200 mg/j
				Cardiaque (communication inter auriculaire)	1	- Lamotrigine	Dose zonisamide : 400 mg/j
				Plagiocéphalie	1	- Valproate	Dose zonisamide : 200 mg/j
				Anencéphalie (avortement thérapeutique)	1	- Phénytoïne	Dose zonisamide : 100 mg/j
				Cardiaque (communication inter auriculaire)	1	- Valproate - Phénytoïne	Dose zonisamide : 200 mg/j
				Tératome	1	- Valproate	Dose zonisamide : 600 mg/j
Non publié (Terappel) – Au moins 1 ^{er} Trimestre	France (jusqu'à mars 2015) (Rétrospectif)	6**	- 4 naissances vivantes sans malformation	/	0	- lamotrigine (T1+T2+T3) - clobazam (T1+T2+T3)	- Dose zonisamide : 200 mg/j - 1 retard de croissance intra-utérin diagnostiqué à l'échographie du 3ième trimestre (Evolution à 9 mois : Croissance régulière, examen somatique normal, examen neuromoteur RAS.)

Publication (Type d'étude)	Méthodologie	Population cible				Co-exposition	Commentaires
		Nombre de grossesses exposées	Issues de grossesses	Types de malformations	Nombre de malformations majeures		
						- carbamazépine (T1+T2+T3) - clobazam (T1+T2+T3)	- Dose zonisamide : 50 mg/j - 1 naissance à terme d'un enfant de 2860 g
						- lamotrigine (T1+T2+T3) - clobazam (T1+T2+T3)	Dose zonisamide : 300 mg/j
						- acide valproïque (T1+T2+T3)	Dose zonisamide : 1000 mg/j
			- 2 naissances vivantes avec malformation	Hypertrophie harmonieuse et rétrognathisme	2	- topiramate (T1+T2+T3) - carbamazépine (T1+T2+T3) - diazépam (T1+T2+T3)	Dose zonisamide : 400 mg/j
				Pied varus, dysmorphie faciale. retard du développement à l'âge de 3 ans (retard de langage)		- acide valproïque (T1+T2+T3) - lacosamide (T1+T2) - clonazépam (T1+?)	Dose zonisamide : 200 mg/j

** : mono et polythérapie

19.4 Paramètres anthropométriques

[Hernandez-Diaz et al., 2014](#). Etude basée sur le Registre Nord-américain antiépileptique et grossesse (North American AntiEpileptic Drug Pregnancy Registry), sur la période 1997-2012. Les données ont été recueillies par le biais de 3 enquêtes téléphoniques (à l'inclusion, à 7 mois de grossesse et à 8-12 semaines après la date attendue de l'accouchement). L'étude est restreinte aux grossesses non gémellaires, aux enfants nés non malformés et pour lesquels les données sont complètes. Le groupe exposé composé des femmes exposées au zonisamide en monothérapie est comparé à deux groupes contrôles : femmes exposées à la lamotrigine (minimisant les biais liés à l'indication) et femmes non épileptiques et non exposées aux antiépileptiques (amies et familles des femmes incluses ; recrutement depuis 2003). Sur la période d'étude, sont incluses 98 femmes exposées au zonisamide en monothérapie ; 1581 exposées à la lamotrigine en monothérapie et 457 non exposées aux antiépileptiques. En comparant les enfants exposés *in utero* au zonisamide en monothérapie aux 2 groupes contrôles, les auteurs rapportent :

- une diminution statistiquement significative ($p < 0,01$) du poids moyen à la naissance (de 202 g par rapport au groupe lamotrigine) ;
- une diminution statistiquement significative ($p < 0,01$) de la taille à la naissance (de 1 cm par rapport au groupe lamotrigine) ;
- une augmentation des retards de croissance à la naissance (faibles poids pour l'âge gestationnel (SGA)) ($< 10^{\text{ème}}$ percentile), dont la prévalence est 12,2 % pour le zonisamide en monothérapie *versus* 6,8 % pour la lamotrigine (soit un $RRa = 1,6$ (0,9 – 2,8)) et 5,0 % pour les non exposés (soit un $RRa = 2,2$ (1,1 – 4,4)), après ajustement sur l'âge maternel, le tabagisme, le niveau d'éducation et la supplémentation en acide folique. Par comparaison à la lamotrigine, une augmentation statistiquement significative de risque est rapportée en restreignant l'analyse aux non-fumeurs ($RRa = 2,0$ (1,2 – 3,6)) ou en restreignant l'analyse sur l'indication épilepsie ($RRa = 1,7$ (1,0 – 3,0)).

tandis que la durée de la grossesse n'est pas différente entre les groupes.

La dose moyenne de zonisamide au cours de la grossesse est de 303 mg/j. Les auteurs précisent qu'il n'est pas identifié de relation dose-effet dans leur série. Un arrêt du zonisamide au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse n'ayant eu lieu que pour 3,1 % des femmes exposées, les auteurs n'ont pas pu réaliser d'analyse de sensibilité sur la période d'exposition.

A noter que chez l'adulte, une réduction du poids corporel est observée avec le zonisamide. Ainsi, les auteurs émettent l'hypothèse que l'effet observé suite à une exposition prénatale au zonisamide (augmentation des SGA et diminution du poids et de la taille, sans effet sur la durée de la grossesse) peut être soit secondaire à un effet sur la prise de poids maternel soit un effet direct sur le fœtus.

[Kilic et al., 2014](#). Etude basée sur le croisement de registres (registre médical danois des naissances incluant toutes les naissances vivantes (non gémellaires) et registre danois de statistique des médicaments). Sur la période d'étude (1997 – 2008), 679762 naissances vivantes ont été enregistrées, parmi lesquelles une exposée au zonisamide (en polythérapie) pendant la grossesse, ne permettant aucune analyse pour le zonisamide. A noter que le nouveau-né a un poids de naissance supérieur à 2500 g et n'a pas un faible poids pour son âge gestationnel.

19.5 Troubles neuro-développementaux

La recherche bibliographique réalisée n'a pas permis d'identifier d'étude spécifique sur le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au zonisamide. Les données de pharmacovigilance actuellement disponibles rapportent :

- Données de pharmacovigilance du laboratoire :
 - o Monothérapie : aucun cas rapporté
 - o Polythérapie (sans précision sur les co-administrations)
 - 3 enfants atteints de déficit de l'attention avec/sans hyperactivité
 - 2 enfants présentant un autisme (sans précision supplémentaire)
- Données Terappel :
 - o cas prospectif d'une grossesse traitée par zonisamide (de 6 SA jusqu'à l'accouchement ; par 200mg/j puis 150mg/j), lévétiracétam (1^{er} trimestre) et lamotrigine (toute la grossesse) : le suivi de l'enfant à 2 ans, ne fait pas état de trouble du développement (marche à 1 an, croissance normale, neuro-développement « normal ») ;
 - o cas prospectif d'une grossesse traitée par zonisamide (de 0 à 6 SA) et lamotrigine (toute la grossesse) pour lequel il est rapporté un bon développement psychomoteur mais sans précision sur la durée du suivi ;
 - o cas rétrospectif d'un enfant exposé au zonisamide (200 mg/j), lamotrigine et clobazam pendant toute la grossesse et dont l'examen neuromoteur à 9 mois ne signale pas de trouble ;
 - o cas rétrospectif d'un enfant ayant présenté un retard du développement à l'âge de 3 ans (retard de langage), avec co-exposition au valproate (pendant toute la grossesse), lacosamide et clonazépan.

19.6 Contraception

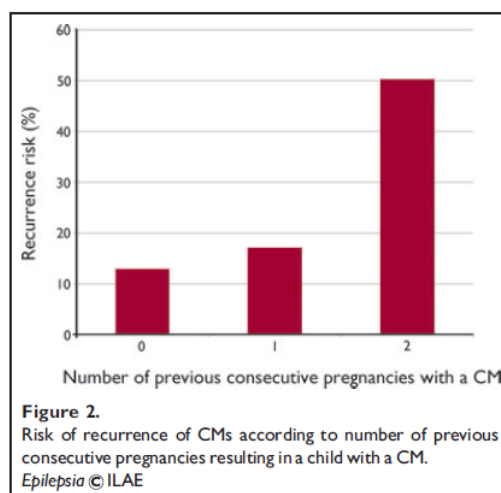
Le RCP actuel de la spécialité princeps mentionne, concernant l'effet du lacosamide sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux : « Contraceptifs oraux : Dans les études cliniques menées sur des sujets sains, l'administration de Zonegran à l'état d'équilibre n'a pas eu d'effet sur les concentrations sériques d'éthinyl-estradiol ou de noréthistérone d'un contraceptif oral combiné. »

20 Risque de récurrence

Le risque de récurrence de malformations (probabilité qu'un nouveau fœtus/enfant soit porteur d'une malformation dans le cas où un fœtus/enfant de la fratrie a déjà été atteint d'une malformation), chez les femmes exposées aux antiépileptiques a été évalué par plusieurs études, qui sont rapportées ci-après.

▪ Etudes spécifiques sur le risque de récurrence

[Campbell et al., 2013](#). Etude conduite à partir des données issues du registre observationnel, prospectif du Royaume Uni et d'Irlande (UKEPR - UK and Ireland epilepsy and Pregnancy registers). Ce registre inclut les grossesses des femmes épileptiques, traitées ou non par antiépileptiques, en mono- ou polythérapie au 1^{er} trimestre de grossesse. Sont exclues les grossesses recueillies rétrospectivement, celles pour lesquelles un traitement antiépileptique n'a été administré qu'au 2nd ou 3^{ème} trimestre de grossesse et celles ayant des antécédents familiaux d'anomalies congénitales. Pour cette étude relative au risque de récurrence, les femmes ayant eu au moins 2 grossesses au cours de la période d'étude (1996 - 2011) ayant conduit à une perte fœtale avec malformation ou à une naissance vivante ont été incluses. Sont comparés les taux de malformations (majeures et mineures) rapportés pour la seconde grossesse enregistrée selon si la 1^{ère} grossesse a conduit à un enfant (ou un fœtus) porteur d'une malformation ou non. Parmi les 6955 grossesses enregistrées prospectivement, 719 femmes ont eu plusieurs grossesses, soit 1534 grossesses. Parmi les 646 femmes pour lesquelles l'issue de la 1^{ère} grossesse enregistrée est connue, 83 ont eu un enfant porteur de malformation (12,8 %). Quatorze de ces femmes ont eu au moins un autre enfant atteint d'une malformation (taux de récurrence global de 16,9 % ; 14/83). Parmi les 563 femmes dont la 1^{ère} grossesse a abouti à une naissance normale, 55 ont eu par la suite un enfant avec une malformation (9,8 %). Ainsi la présence dans la fratrie d'un enfant atteint de malformations entraîne un sur-risque de malformations pour une grossesse suivante (RR = 1,73 (1,01 – 2,96)) par rapport à l'absence d'enfant atteint de malformations dans la fratrie. Le taux de récurrence étant de 50 % dans le cas où 2 enfants de la fratrie sont déjà atteints.



Le taux de récurrence varie en fonction de l'antiépileptique administré au cours de la grossesse. Le taux de récurrence est de :

- 21,9 % (7/32) pour les grossesses exposées au valproate (mono et poly-thérapie) (RR = 1,47 (0,68 – 3,20) par rapport à l'absence d'enfant porteur de malformation dans la fratrie) ; et 15 % (3/20) pour les grossesses exposées au valproate en monothérapie ;
- 50 % (3/6) pour les grossesses exposées au topiramate (mono et poly-thérapie) (RR = 4,50 (0,97 – 20,82) par rapport à l'absence d'enfant porteur de malformation dans la fratrie) ; et 33 % (1/3) pour les grossesses exposées au topiramate en monothérapie. A noter que le nombre de cas est très faible ;
- 8,9 % pour les grossesses exposées aux autres traitements antiépileptiques (mono et poly-thérapie ; principalement carbamazépine et lamotrigine) (RR = 1,09 (0,41 – 2,93) par rapport à l'absence d'enfant porteur de malformation dans la fratrie).

[Vajda et al., 2013](#). Etude conduite à partir des données issues du registre Australien observationnel, prospectif fondé en 1998 incluant des femmes traitées par antiépileptiques, quelle que soit l'indication.

Les patientes qui n'ont pas été exposées à un antiépileptique au 1^{er} trimestre étaient incluses dans un groupe contrôle. La 1^{ère} grossesse enregistrée dans le registre est considérée comme la grossesse index de la femme considérée. Sur la période d'étude (1999 – 2010), 1243 femmes enceintes « index » ont été enregistrées, parmi lesquelles 228 ont eu au moins une autre grossesse enregistrée dans le registre (soit 291 grossesses). Ne sont considérées que les grossesses dont l'exposition était similaire entre la grossesse index et la suivante. Ainsi, il ressort que :

- chez les femmes traitées par antiépileptique, le taux de malformation chez les 1^{ères} grossesses post-index est statistiquement augmenté lorsque l'enfant de la grossesse index était porteur d'une malformation (35,7 % *versus* 3,1 % ; OR = 17,6 (4,5 – 68,7)) ;
- chez les femmes traitées par un antiépileptique autre que le valproate, le taux de malformation chez les 1^{ères} grossesses post-index va dans le sens d'une augmentation (n'atteignant pas la significativité statistique) lorsque l'enfant de la grossesse index était porteur d'une malformation (14,3 % (1/7) *versus* 1,96 % (3/353) ; OR = 8,33 (0,75 – 92,4)) ;
- chez les femmes traitées par le valproate, le taux de malformation chez les 1^{ères} grossesses post-index est statistiquement augmenté lorsque l'enfant de la grossesse index était porteur d'une malformation (57,1 % (4/7) *versus* 7,0 % (3/43) ; OR = 17,8 (2,7 – 119,1)).

A noter qu'en considérant les grossesses rétrospectives, à savoir les 596 femmes ayant eu une grossesse avant l'enregistrement dans le registre, les résultats vont dans le même sens avec un taux de malformation supérieur lors de la grossesse suivante dans le cas où l'enfant de la grossesse index était porteur d'une malformation (25,0 % *versus* 7,1 % pour les grossesses exposées au valproate et 11,1 % *versus* 5,3 % pour les grossesses exposées à un antiépileptique autre que le valproate). Parmi les 15 femmes ayant eu au moins 2 fœtus/enfants atteints d'une malformation, le type de malformation est généralement différent entre les enfants de la même fratrie.

INDEX PREGNANCY			FIRST POST-INDEX PREGNANCY		
AEDs	Number	Malformed offspring	Number	Malformed offspring	
None	117	No (112)	16 (14.3%)	0 (0%)	
		Yes (5)	1 (20.0%)	0 (0%)	
Not VPA	789	No (754)	153 (20.3%)	3 (1.96%)	
		Yes (35)	7 (20.0%)	1 (14.3%)	
VPA	337	No (293)	43 (14.3%)	3 (7.0%)	
		Yes (44)	7 (12.3%)	4 (57.1%)	

PRE-INDEX PREGNANCY			INDEX PREGNANCY		
AEDs	Number	Malformed offspring	Number	Malformed offspring	
None	211	No (141)	28 (20.0%)	1 (3.6%)	
		Yes (4)	1 (25.0%)	0 (0%)	
Not VPA	198	No (107)	94 (87.9%)	5 (5.3%)	
		Yes (12)	9 (75.0%)	1 (11.1%)	
VPA	68	No (57)	42 (73.7%)	3 (7.1%)	
		Yes (11)	8 (72.7%)	2 (25.0%)	

Figure 1.
Showing the reproductive outcomes in consecutive pregnancies in women enrolled in the Register. The upper half of the figure contains data for index and first postindex pregnancies, and the lower half data for most recent preindex pregnancy and the corresponding index one. The right-hand two columns contain data only for pregnancies in which the same AEDs were taken in both pregnancies.

Epilepsia © ILAE

[Begum et al., 2013](#). Etude conduite à partir des données issues du Registre prospectif Epilepsie et Grossesse Kerala (Inde). Ont été considérées toutes les femmes épileptiques dont au moins 2 grossesses sont enregistrées dans le registre. La grossesse index est définie comme la 1^{ière} grossesse enregistrée dans le registre. Parmi les 1616 grossesses incluses dans le registre, 634 femmes ont eu plusieurs grossesses. Après exclusion de 142 grossesses pour lesquelles le statut malformatif n'est pas connu, l'étude a consisté en 492 grossesses chez 246 femmes. Les auteurs ne rapportent pas de différence entre le taux de malformation pour les grossesses index par rapport aux grossesses suivantes, et cela pour l'ensemble des femmes traitées, pour les femmes traitées par valproate ou pour les femmes traitées par un antiépileptique autre que le valproate. A noter que le nombre de femmes exposées au même traitement pour leurs 2 grossesses est faible, avec seulement 48 femmes exposées au valproate pendant leurs 2 grossesses, dont 4 enfants/foetus porteurs d'une malformation parmi les grossesses index (et aucun cas de malformations parmi les 2^{nde} grossesses de ces 4 femmes).

▪ **Etudes évoquant le risque de récurrence**

[Veiby et al., 2014](#) Etude basée sur le registre médical norvégien des naissances incluant tous les accouchements (> 12 semaines de grossesse). Les données sont collectées par le médecin traitant et la sage-femme à l'accouchement. Sur la période d'étude (1999 – 2011), 777785 accouchements ont été enregistrés et 1577 avortements thérapeutiques (malformations/chromosomiques). Les issues de grossesse des femmes enceintes exposées aux antiépileptiques ont été comparées au groupe contrôle composé des enfants non exposés nés de mères non épileptique. Les estimations de risque sont ajustées sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme et les pathologies chroniques maternelles (autre que l'épilepsie). La population exposée aux antiépileptiques (lamotrigine, carbamazépine, valproate, lévétiracétam, clonazepam, oxcarbazépine, phénobarbital, gabapentine, phénytoïne, prégabaline, vigabatrine, éthosuximide, primidone, topiramate clobazam et autres) inclut 1989 femmes soit 2559 accouchements et 2600 enfants. Les auteurs ont évalué le risque de récurrence en analysant les issues de grossesses des frères/sœurs (même grossesse en cas de grossesse gémellaire ou grossesse suivante) des cas index (définis comme les enfants porteurs de malformations issus de la 1^{ière} grossesse des femmes incluses dans le registre). Un total de 61 cas index a été identifié dans le groupe exposé. **Le taux de malformations parmi les 18 frères/sœurs de ces cas index (4/18 ; 22,2 %) est statistiquement augmenté par rapport aux frères/sœurs de ces cas index du groupe contrôle non exposé (6,7 %), avec un OR non ajusté égal à 3,97 (1,30 – 12,1). L'augmentation est principalement liée aux fratries exposées au valproate, avec un risque de récurrence de 42,9 % (3/7), soit un OR non ajusté égal à 10,4 (2,30 – 46,7).** A noter que dans le groupe exposé, 16 des 18 frères/sœurs des cas index ont été exposés au même antiépileptique que le cas index.

[Kaneko et al., 1999](#). Etude prospective multicentrique (Japon, Italie et Canada) compilant 983 naissances de mères épileptiques recrutées entre 1978 et 1991. Il convient de noter qu'au de la période d'étude, couvrant celle de l'étude [Kaneko et al., 1988](#), il est fort probable que les résultats de cette dernière soient inclus dans l'étude de [Kaneko et al., 1999](#), ainsi seule cette étude est considérée dans le présent rapport. Le recrutement a permis d'intégrer 1072 patientes à l'étude, parmi lesquelles 89 ont été exclues (54 par manque de données ; 19 pour cause d'avortements spontanés et 16 pour avortements volontaires). Ainsi l'étude a porté sur 983 grossesses, parmi lesquelles 98 non exposées aux antiépileptiques, 500 exposées en monothérapie et 385 exposées en polythérapie. Le risque malformatif sans exposition s'inscrit à 3,1% (3/98) *versus* 9% pour les grossesses exposées à un(des) antiépileptique(s) (80/885). Parmi les facteurs de risque étudié (âge à l'accouchement, gravidité, âge gestationnel, issues des précédentes grossesses, malformation maternelle, malformation paternelle, malformation dans la fratrie, étiologie de l'épilepsie, type de crises, survenue de crises au cours du 1^{ier} trimestre de grossesse, fréquence de survenue des crises pendant la grossesse), **seule la présence d'enfant porteur de malformations dans la fratrie est corrélée avec la survenue de malformations. Néanmoins, cette analyse ne précise pas et donc ne considère pas si l'enfant de la fratrie a été ou non exposé à un antiépileptique.**

[Moore et al., 2000](#). Etude rétrospective visant à caractériser le syndrome fœtal de l'anticonvulsivant, Elle a été conduite chez 59 enfants recrutés au sein d'une Association de parents : l'Association nationale du syndrome fœtal de l'Anti-Convulsivant. Le diagnostic a été confirmé chez 52 des 59 enfants examinés. Cinq enfants additionnels ont été identifiés dans une clinique génétique d'Aberdeen. L'âge moyen des 57 enfants affectés par le syndrome de l'anticonvulsivant est de 6,5 (variant de 0,3 à 16,4 ans), Les expositions fœtales ont eu lieu au 1^{ier} trimestre et sont les suivantes :

- 34 expositions au valproate en monothérapie (60 %) ;
- 4 expositions à la carbamazépine en monothérapie (7 %) ;
- 4 expositions à la phénytoïne en monothérapie (7 %) ;
- 15 expositions en polythérapie (dont 12 incluant du valproate),

Les malformations congénitales observées sont celles décrites avec le syndrome fœtal de l'anticonvulsivant (anomalies de fermeture du tube neural, des malformations cardiaques, des anomalies urogénitales, des voies respiratoires supérieures, des extrémités, des yeux, des dents, etc.) avec la description supplémentaire de 2 types d'anomalies : des articulations et des oreilles collées. Les auteurs décrivent une dysmorphie faciale différente selon l'antiépileptique (carbamazépine, phénytoïne ou valproate) et une différence de persistance puisque les dysmorphies faciales survenant chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine et à la phénytoïne sont plus difficiles à reconnaître chez les enfants plus âgés, comparativement aux enfants exposés *in utero* au valproate.

Parmi les 57 enfants affectés, 44 (77 %) présentent un retard de développement ou, des difficultés d'apprentissage. Parmi les 38 enfants d'âge scolaire, 28 (74 %) nécessitent un soutien scolaire ou sont dans une école spécialisée. Parmi les 53 enfants de plus de 2 ans, 41 (77 %) ont recours à de la rééducation orthophonique. Des retards moteurs sont observés chez 32 (56 %) des enfants, se manifestant par une position assise non tenue à 10 mois, à une marche après 18 mois ou le recours à une physiothérapie. Des difficultés de coordination sont également rapportées chez 25 (44 %) des enfants.

S'agissant des troubles comportementaux une hyperactivité et/ou déficit d'attention est observé chez 22 des 57 enfants (39 %), dont 4 pour lesquels un diagnostic a été posé (avec un traitement médicamenteux pour 2 d'entre eux). Un diagnostic d'autisme infantile a été posé chez 4 enfants (2 valproate seul, 1 valproate et phénytoïne et 1 carbamazépine et diazépam) ; un diagnostic de syndrome d'Asperger chez 2 enfants (1 valproate seul et 1 valproate, phénytoïne et benzodiazépine). **D'après les données issues de 33 familles, portant sur 54 enfants affectés et 17 non affectés, un risque de récurrence de 55 % est calculé par les auteurs.**

[Dean et al., 2002](#). Cohorte rétrospective écossaise d'enfants âgés de 2 jours à 39 ans (moyenne de 9 ans), nés de mères épileptiques ayant accouchés entre 1976 et 2000 (taux de participation 58 %). Parmi les 299 grossesses (293 naissances vivantes), 38 n'ont pas été exposées aux antiépileptiques, 210 (205 naissances vivantes) ont été exposées à un antiépileptique en monothérapie et 51 (50 naissances vivantes) ont été exposées à des antiépileptiques en polythérapie. Le groupe contrôle est constitué des 38 enfants nés de mères épileptiques mais non exposés aux antiépileptiques (frères ou sœurs des exposés ; dans 22 cas le diagnostic de l'épilepsie a eu lieu après la naissance). Concernant les troubles neuro-développementaux, les auteurs ont étudiés les retards de développement et les troubles du comportement. Un enfant est atteint de trouble (malformations ou troubles neuro-développementaux) dans 68 des 149 familles incluses à l'étude. Considérant sur le 1^{er} enfant affecté comme le cas index de chaque famille. Parmi les 65 cas index, 65 ont un frère/sœur dont 19 atteint d'un trouble (malformation ou neuro-développemental). **Ainsi, les auteurs calculent un risque récurrence globale (malformations ou troubles neuro-développementaux) de 43 % en considérant l'ensemble des cas et de 39 % après exclusion des cas ayant des antécédents familiaux.**

▪ **Conclusions**

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 phénobarbital et la phénytoïne).** En effet, à partir des données issues du registre prospectif Australien, [Vajda et al., 2013](#) rapportent que chez les femmes enceintes traitées par antiépileptique, le taux de malformation était statistiquement augmenté dans le cas où un précédent enfant de la fratrie était atteint d'une malformation (35,7 % *versus* 3,1 % ; OR = 17,6 (4,5 – 68,7)). **Cette augmentation étant particulièrement marquée lorsque les femmes avaient été exposées au valproate lors de leurs grossesses (57,1 % (4/7) *versus* 7,0 % (3/43) ; OR = 17,8 (2,7 – 119,1))** tandis qu'elle était moindre en cas d'exposition prénatale à un antiépileptique autre que le valproate (14,3 % (1/7) *versus* 1,96 % (3/353) ; OR = 8,33 (0,75 – 92,4) ; sans précision sur le type d'antiépileptique). De la même manière, dans l'étude conduite à partir des données du registre prospectif du Royaume Uni et d'Irlande (UKEPR - UK and Ireland epilepsy and Pregnancy registers), [Campbell et al., 2013](#) rapportent que la présence dans la fratrie d'un enfant atteint de malformations entraîne un sur-risque de malformations pour une grossesse suivante (RR = 1,73 (1,01 – 2,96)) par rapport à l'absence d'enfant atteint de malformations dans la fratrie. **Le taux de récurrence variant en fonction de l'antiépileptique**

administré au cours de la grossesse, puisqu'il est de 15 % (3/20) pour les grossesses exposées au valproate en monothérapie ; de 33 % (1/3) pour les grossesses exposées au topiramate en monothérapie et 8,9 % pour les grossesses exposées aux autres traitements antiépileptiques (mono et poly-thérapie, avec un RR = 1,09 (0,41 – 2,93) par rapport à l'absence d'enfant porteur de malformation dans la fratrie). Des conclusions similaires sont obtenues dans l'étude basée sur le registre médical norvégien des naissances, puisque [Veiby et al., 2014](#) montrent que le taux de malformations parmi les 18 frères/sœurs de ces cas index (4/18 ; 22,2 %) est statistiquement augmenté par rapport aux frères/sœurs de ces cas index du groupe contrôle non exposé (6,7 %), avec un OR non ajusté égal à 3,97 (1,30 – 12,1). L'augmentation étant principalement liée aux fratries exposées au valproate, avec un risque de récurrence de 42,9 % (3/7), soit un OR non ajusté égal à 10,4 (2,30 – 46,7).

BIBLIOGRAPHIE

- Adab N., Jacoby A., Smith D., Chadwick D. 2001. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70: 15–21.
- Adab N., Kini U., Vinten J., Ayres J., Baker G., Clayton-Smith J., *et al.* 2004. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75: 1575–1583.
- Adusumalli VE, Yang JT, Wong KK, Kucharczyk N, Sofia RD. 1991. Felbamate pharmacokinetics in the rat, rabbit and dog. *Drug Metab Dispos*, 19(6): 1116-1125.
- Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), RCP américain de GABITRIL. Disponible sur : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020646s018lbl.pdf (consulté le 10/06/2016).
- Agence européenne du médicament (EMA), EPAR INOVELON. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000660/WC500032940.pdf (consulté le 10/06/2016).
- 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. Etude 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.
- Al Bunyan M, Abo-Talib Z. 1999. Outcome of pregnancies in epileptic women: a study in Saudi Arabia. *Seizure*, 8(1):26-29.
- Allen RW Jr, Ogden B, Bentley FL, Jung AL. 1980. Fetal hydantoin syndrome, neuroblastoma, and hemorrhagic disease in a neonate. *JAMA*, 244(13): 1464-1465.
- Alsaad AM, Chaudhry SA, Koren G. 2015. First trimester exposure to topiramate and the risk of oral clefts in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol.*, 53:45-50.
- Arkilo D, Hanna J, Dickens D, Justesen L, Brunn J, Garland S, *et al.* 2015. Pregnancy and neurodevelopmental outcomes with in-utero antiepileptic agent exposure. A pilot study. *Eur J Paediatr Neurol.*, 19:37–40.
- Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, de Vigan C, Lancaster PA, Merlob P, Sumiyoshi Y, Zampino G, Renzi C, Rosano A, Mastroiacovo P. 2000. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia*, 41(11):1436-1443.
- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. 2005. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*, 64(11):1874-1878.
- Arulmozhi T, Dhanaraj M, Rangaraj R, Vengatesan A. 2006. Physical growth and psychomotor development of infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Neurol. India.*, 54(1):42–46.
- Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, *et al.* (2015). IQ at 6 years after *in utero* exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*, 84(4):382-390.
- Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. (2010). Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf.*, 33(1):73-79.
- Battino D, Binelli S, Caccamo ML, Canevini MP, Canger R, Como ML, *et al.* 1992. Malformations in offspring of 305 epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand.*, 85(3):204-207.
- Begum S, Sarma SP, Thomas SV. 2013. Malformation in index pregnancy in women with epilepsy is not followed by recurrence in subsequent pregnancy. *Epilepsia*, 54(12):e163-167.

Behr C, Goltzene MA, Kosmalski G, Hirsch E, Ryvlin P. 2016. Epidemiology of epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*, 172(1):27-36.

Bertollini R, Kallen B, Mastroiacovo P, Robert E. 1987. Anticonvulsant drugs in monotherapy. Effect on the fetus. *Eur J Epidemiol*, 3(2):164-171.

Briggs GG, Freeman RK. 2015. A reference guide to fetal and neonatal risk. *Drugs in pregnancy and lactation*, 10th edition. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 1579 p.

Bromley R.L., Mawer G., Clayton-Smith J., Baker G.A. 2008. Autism spectrum disorders following *in utero* exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 71: 1923–1924

Bromley RL, Baker GA, Meador KJ. 2009. Cognitive abilities and behaviour of children exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Current opinion in neurology*, 22(2):162-126.

Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, *et al.* 2010. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*, 51(10):2058-2065.

Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, *et al.* 2013. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(6):637-643.

Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, *et al.* 2014. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD010236.

Bromley R. 2016. The treatment of epilepsy in pregnancy: the neurodevelopmental risks associated with exposure to antiepileptic drugs. *Reproductive Toxicology*, 64:203-210.

Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, Rooney, C, Trayner, P, Clayton-Smith J., *et al.* 2016. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*, 87(18), 1943-1953.

Campbell E, Devenney E, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, *et al.* 2013. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Epilepsia*, 54(1):165-171.

Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ *et al.* 2014. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(9):1029-1034.

Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A, *et al.* 1999. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia*, 40(9):1231-1236.

Castilla-Puentes R, Ford L, Manera L, Kwart RF Jr, Ascher S, Li Q. 2014. Topiramate monotherapy use in women with and without epilepsy: pregnancy and neonatal outcomes. *Epilepsy Res.*, 108(4):717-724.

Chambers CD, Kao KK, Felix RJ, *et al.* 2005. Pregnancy outcome in infants prenatally exposed to newer anticonvulsants. *Birth Defects Res.*, 73(5):53.

Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M. (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 309(16):1696-1703.

Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW. 2011. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*, 22(2):240-246.

Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, *et al.* 2013. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*, 29(2):308-315.

Comité des spécialités pharmaceutiques. 1999. Vigabatrin (CPMP/1357/99-FR). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Vigabatrin_31/WC500014088.pdf (consultée le 20/08/2015).

- Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. (2011). Neurodevelopment of children exposed *in utero* to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.*, 96(7):643-647.
- Cunnington M, Tennis P, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. 2005. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*, 22;64(6):955-960.
- Cunnington M, Ferber S, Quartey G, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. 2007. Effect of Dose on the Frequency of Major Birth Defects Following Fetal Exposure to Lamotrigine Monotherapy in an International Observational Study. *Epilepsia*, 48(6):1207-1210.
- Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. 2011. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology*, 76(21):1817-1823.
- Day W, Yee S, Peterson C, Koren G. 2011. Assessment of the Teratogenic Risk in Fetuses Exposed to Topiramate *In utero*. *Birth Defects Research.*, 91(5,SI):356.
- Dean JC, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. 2002. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet.*, 39(4):251-259.
- Deshmukh U, Adams J, Macklin EA, Dhillon R, McCarthy KD, Dworetzky B, Klein A, Holmes LB. 2016. Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol.* 2016 Mar-Apr;54:5-14.
- Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, Koppe JG, van De Poll NE, Boer K. 2000. Association of prenatal phenobarbital and phenytoin exposure with small head size at birth and with learning problems. *Acta Paediatr.*, 89(5):533-541.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. 2001. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology*, 57:321-324.
- Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jong-van den Berg LT; EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. 2008. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology*, 71(10):714-722.
- Dolk H, Wang H, Loane M, Morris J, Garne E, Addor MC, *et al.* 2016. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology*, 86:1716–1725.
- Dravet C, Julian C, Legras C, Magaouda A, Guerrini R, Genton P, *et al.* 1992. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: A French prospective cohort study. *Neurology*, 42(4 Suppl 5):75-82.
- Dupont S. 2012. Epilepsie et grossesse. *La lettre du neurologue*, vol XVI, 5 :154-157.
- D'Souza SW, Robertson IG, Donnai D, Mawer G. 1991. Fetal phenytoin exposure, hypoplastic nails, and jitteriness. *Arch Dis Child.*, 66(3):320-324.
- Eldridge RR, Ephross SA, Heffner CR, Tennis PS, Stender DM, White AD. 1998. Monitoring pregnancy outcomes following prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries and passive surveillance: a pharmaceutical company commitment. *Prim Care Update Ob Gyns.*, 5(4):190-191.
- Elefant E, Assari F, Cournot MP, Vauzelle-Gardier C. 2007. Antiépileptiques et grossesse. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Tome XXI – 2007.
- El-Sayed MG, Aly AE, Kadri M, Moustafa AM. 1983. Comparative study on the teratogenicity of some antiepileptics in the rat. *East Afr Med J.*, 60(6): 407-415.
- Eriksson K., Viinikainen K., Mönkkönen A., Äikiä M., Nieminen P., Heinonen S., Kälviäinen R. 2005 Children exposed to valproate *in utero* – population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res*, 65(3):189-200.
- Eroğlu E, Gökçil Z, Bek S, Ulaş UH, Odabaşı Z. 2008. Pregnancy and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Belg.*, 108(2):53-57.
- Falcao A, Vaz-da-Silva M, Gama H, Nunes T, Almeida L, Soares-da-Silva P. 2013. Effect of eslicarbazepine acetate on the pharmacokinetics of a combined ethinylestradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy women. *Epilepsy Res.*, 105: 368-376.

Fedrick J. 1973. Epilepsy and Pregnancy: A Report from the Oxford Record Linkage Study. *BMJ*, 2:442-448.

Finnell RH, Dansky LV. 1991. Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: Epidemiologic and experimental findings spanning three decades. 1: Animal studies. *Reprod Toxicol.*, 5(4):281-299.

Fonager K, Larsen H, Pedersen L, Sorensen HT. 2000. Birth outcomes in women exposed to anticonvulsant drugs. *Acta Neurol Scand.*, 101:289-294.

Forcelli PA1, Kozlowski R, Snyder C, Kondratyev A, Gale K. 2012. Effects of neonatal antiepileptic drug exposure on cognitive, emotional, and motor function in adult rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 340(3):558-566.

Forsberg L and Katarina W. 2011. Long-term consequences after exposure to antiepileptic drugs *in utero*. *Therapeutic advances in drug safety* 2.5: 227-234.

Forsberg L, Wide K, Källén B. 2011. School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs *in utero*--a population-based study. *Epilepsia*, 52(2):364-369.

Fujii H, Goel A, Bernard N, Pistelli A, Yates LM, Stephens S, Han JY, Matsui D, Etwell F, Einarson TR, Koren G, Einarson A. 2013. Pregnancy outcomes following gabapentin use: Results of a prospective comparative cohort study. *Neurology*, 80: 1565-1570.

Fuzier R, Serres I, Guitton E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; French Network of Pharmacovigilance Centres. 2013. Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin: a review of the French pharmacovigilance database. *Drug Saf.*, 36(1):55-62.

Gaily E., Kantola-Sorsa E., Granstrom M.L. 1988. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr* 113: 677-684.

Gaily E. 1990. Distal phalangeal hypoplasia in children with prenatal phenytoin exposure: Results of a controlled anthropometric study. *Am J Med Genet.*, 35(4):574-578.

Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granström ML. 1990. Specific cognitive dysfunction in children with epileptic mothers. *Dev Med Child Neurol.*, 32(5):403-414.

Gaily E., Kantola-Sorsa E., Hiilesmaa V., Isoaho M., Matila R., Kotila M., *et al.* 2004. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*, 62(1):28-32.

Gilboa SM, Broussard CS, Devine OJ, Duwe KN, Flak AL, Boulet SL, *et al.* 2011. 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.*, 157C(3):234-246.

Gladstone DJ, Bologa M, Maguire C, Pastuszak A, Koren G. 1992. Course of pregnancy and fetal outcome following maternal exposure to carbamazepine and phenytoin: a prospective study. *Reprod Toxicol.*, 6(3):257-261.

Gopinath N, Muneer AK, Unnikrishnan S, Varma RP, Thomas SV. 2015. Children (10-12 years age) of women with epilepsy have lower intelligence, attention and memory: Observations from a prospective cohort case control study. *Epilepsy Res.*, 117:58-62.

Green MW, Seeger JD, Peterson C, Bhattacharyya A. 2012. Utilization of topiramate during pregnancy and risk of birth defects. *Headache*, 52(7):1070-1084.

GSK. The Lamotrigine Pregnancy Registry, Final Report. 1 September 1992 through 31 March 2010. Disponible sur : http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/lam_spring_2010_final_report.pdf (consulté le 10/06/2016).

Guttuso T Jr, Robinson LK, Amankwah KS. Gabapentin use in hyperemesis gravidarum: a pilot study. 2010. *Early Hum Dev.*, 86: 65-66.

Hansen H, Loewen G, Shin P, Mansbach H. Lack of significant pharmacokinetic interaction between retigabine and oral contraceptive hormones. *Epilepsia* 2008;49(suppl. 7): 113.

Harden CL, Leppik I. 2006. Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology*, 67(12 S4): S56-8.

Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, *et al.*, 2009. Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*, 50(5):1247-1255.

Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. 2001. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.*, 153(10):961-968.

Hernandez-Diaz S, Smith CR, Wyszynski DF, Holmes LB. 2007. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.*, 79:357.

Hernandez-Diaz, S., Mittendorf, R., Holmes, L.B. 2010. Comparative safety of topiramate during pregnancy. Abstract. *Birth Defects Research (Part A)*, 88:408.

Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. 2012. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*, 78(21):1692-1699.

Hernández-Díaz S, Mittendorf R, Smith CR, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. 2014. Association between topiramate and zonisamide use during pregnancy and low birth weight. *Obstet Gynecol.*, 123(1):21-28.

Hernández-Díaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, Cohen JM, Mogun H, Pennell PB *et al.* 2018. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts. A pregnancy cohort study. *Neurology*, 90(4):e342-e351.

Hoeltzenbein M, Supcun-Ritzler S, Langthaler M, Daumer-Haas C, Schaefer C. 2011. Lacosamide during pregnancy: Experience of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Reproductive Toxicology*, 31:255–268.

Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM. 2001. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med.*, 344:1132–1138.

Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. 2004a. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol.*, 61:673–678.

Holmes LB et Wyszynski DF. 2004b. North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. *Epilepsia*, 45(11):1465.

Holmes LB, Craig J, Tomson T, Lander C, Meador KJ. 2005. International pregnancy registries for antiepileptic drug use. *Advanced studies in medicine*, 5(6C):S585-S588.

Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, Glassman LH, Smith CR. 2006. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 76(5): 318.

Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, Wyszynski DF. 2008. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*, 70(22 Pt 2):2152-2158.

Hunt SJ, Morrow JI. 2005. Safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.*, 4(5):869-877.

Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Morrison PJ, Morrow J, Craig J; UK Epilepsy and Pregnancy Register. 2008. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*, 71(4):272-276.

Hunt SJ, Craig JJ, Morrow JI. 2009. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*, 72(12):1108.

Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. 2000. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *BJOG*, 107(7):896-902.

Inoyama K, Meador KJ. 2015. Cognitive outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. *Epilepsy research*, 114: 89-97.

Isojarvi J, Williams C, Doty P. 2009. Outcome of Infants with Prenatal Exposure to Lacosamide during the Clinical Development. *Epilepsia*, 50(Suppl 11):263.

James F, Lynch SA, Fairgrieve SD, Walshaw D, Wariyar UK. (2000). A prospective, population based study of developmental delay and craniofacial dysmorphism in children born to women with epilepsy. *Journal of Medical Genetics*, 37(S1):S67-S67.

James FH, Fairgrieve S, Lynch SA, Jackson MJ. (2002). Prospective study of development of infants born to mothers with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, Proceedings*, p135.

Jedrzejczak J, Gresse-Lyko M. 2002. Evaluation of teratogenic effects of the new generation of antiepileptic drugs Pregnancy outcomes with oxcarbazépine therapy: a review of Novartis safety database. *Epilepsia*, 43(S8):158.

Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, de Jong-van den Berg L; EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. 2010. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*, 341:c6581.

Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. (1989). Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*, 320(25):1661-1666.

Jones KL, Johnson KA, Chamber CC. 1992. Pregnancy outcome in women treated with phenobarbital monotherapy – Theratology society abstracts. *Teratology*, 45:452-453.

Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. 2003. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology*, 60:575-579.

Källén B, Robert E, Mastroiacovo P, Martínez-Frías ML, Castilla EE, Cocchi G. 1989. Anticonvulsant drugs and malformations is there a drug specificity? *Eur J Epidemiol*, 5(1):31-36.

Källén AJ. 1994. Maternal carbamazepine and infant spina bifida. *Reprod Toxicol*, 8(3):203-205.

Källén B, Borg N, Reis M. 2013. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 6(10):1221-1286.

Kaneko S, Otani K, Kondo T, Fukushima Y, Kan R, Takeda A, Nakane Y. 1993. Teratogenicity of antiepileptic drugs and drug specific malformations. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 47(2):306-368.

Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, *et al*. 1999. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*, 33(2-3):145-158.

Kaushal S, Tamer Z, Opoku F, Forcelli PA. 2016. Anticonvulsant drug-induced cell death in the developing white matter of the rodent brain. *Epilepsia*, 57(5): 727-734.

Kawada K, Itoh S, Kusaka T, Isobe K, Ishii M. 2002. Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. *Brain Dev*, 24(2):95-97.

Kayemba Kay'S S, Beust M, Aboulghit H, Voisin M, Mourtada A. 1997. Carbamazepine and vigabatrin in epileptic pregnant woman and side effects in the newborn infant. *Arch Pediatr*, 4(10):975-978.

Kelly TE. 1984. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. III: Radiographic hand analysis of children exposed *in utero* to diphenylhydantoin. *Am J Med Genet*, 19(3):445-450.

Kennedy F, Morrow J, Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, *et al*. 2010. Malformation risks of antiepileptic drugs (aeds) in pregnancy: An update from the uk epilepsy and pregnancy register." *Epilepsia*, 51, 9th European Congress on Epileptology Rhodes Greece: 10.

Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ, Olsen J, Bech BH, Christensen J, Pedersen LH. 2014. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. *Epilepsia*, 55(11):1714-1721.

Kini U, Adab N, Vinten J, Fryer A, Clayton-Smith J; Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Study Group. 2006. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 91(2):F90-95.

Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G, Nau H, Rating D, Helge H. (1996). Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr*, 85(6):739-746.

Koch S, Titze K, Zimmermann RB, Schröder M, Lehmkuhl U, Rauh H. (1999). Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia*, 40: 1237–1243.

- Koo J, Zavras A. 2013. Antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy and risk of congenital jaw and oral malformation. *Oral Dis.*, 19(7):712-720.
- Kroes HY, Reefhuis J, Cornel MC. 2002. Is there an association between maternal carbamazepine use during pregnancy and eye malformations in the child? *Epilepsia*, 43(8):929-931.
- Kuhn W, Koch S, Jakob S, Hartmann A, Helge H, Nau H. 1984. Ethosuximide in epileptic women during pregnancy and lactation period. Placental transfer, serum concentrations in nursed infants and clinical status. *Br J Clin Pharmacol.*, 18: 671-677.
- Lander CM, Livingstone I, Tyrer JH, Eadie MJ. 1981. The clearance of anticonvulsant drugs in pregnancy. *Clin Exp Neurol.*, 17:71-78.
- Lassiter A, Mamie MM, Cid Ruzafa J, Riviere ME. 2004. Pregnancy outcomes with oxcarbazépine therapy: a review of Novartis safety database. *Epilepsia*, 45(S3):130.
- Lawthom C, Smith PE, Wild JM. 2009. *In utero* exposure to vigabatrin: no indication of visual field loss. *Epilepsia*, 50(2):318-321.
- Lee SH, Kang JW, Lin T, Lee JE, Jin DI. 2013. Teratogenic potential of antiepileptic drugs in the zebrafish model. Hind Pub Corp, Biomed Res Int, Article ID 726478.
- Leppik IE, Gram L, Deaton R, Sommerville KW. 1999. Safety of tiagabine: summary of 53 trials. *Epilepsy Res.*, 33(2-3):235-246.
- Lindhout D, Omtzigt JG. 1994. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia*, 35(S4):S19-28.
- Lisi A, Botto LD, Robert-Gnansia E, Castilla EE, Bakker MK, Bianca S, *et al.* 2010. Surveillance of adverse fetal effects of medications (SAFE-Med): findings from the international Clearinghouse of birth defects surveillance and research. *Reprod Toxicol.*, 29(4):433-442.
- Long L. Levetiracetam monotherapy during pregnancy: a case series. 2003. *Epilepsy Behav.*, 4:447-448.
- Marcon C. 2014. Développement psychomoteur des enfants exposés *in utero* aux monothérapies antiépileptiques. Thèse de doctorat en Médecine, Limoges.
- Marcon C, Géniaux H, Coubret A, Godet B, Massardier J, Laroche ML. 2015. Child psychomotor development after *in utero* exposure to an antiepileptic drug monotherapy. *Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique*, 29 (Suppl. 1), 1–19.
- Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Mittleman MA, Glynn RJ, Hernandez-Diaz S; National Birth Defects Prevention Study. 2012. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol.*, 207(5):405.e1-7.
- Massey KM. 1966. Teratogenic effects of diphenylhydantoin sodium. *J Oral Ther Pharmacol*, 2(5):380-385.
- Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. (2002). Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure*, 11:512-518.
- Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, *et al.*, 2013. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*, 22;80(4):400-405.
- May TW, Korn-Merker E, Rambeck B. 2003. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet.*, 42(12):1023-1042.
- McCorry D, Bromley R. 2015. Does *in utero* exposure of antiepileptic drugs lead to failure to reach full cognitive potential? *Seizure*, 28:51-56.
- McVearry KM, Gaillard WD, VanMeter J, Meador KJ. (2009). A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed *in utero* to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy Behav.*, 16(4):609-616.

Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, Mawer G, Pennell PB, Smith JC, Wolff MC; NEAD Study Group. 2006. *In utero* antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology*, 67(3):407-412.

Meador K.J., Baker G., Cohen M.J., Gaily E., Westerveld M. (2007). Cognitive/behavioral teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 11: 292–302.

Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. 2008. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.*, 81(1):1-13.

Meador K.J., Pennell P.B., Harden C.L., Gordon J.C., Tomson T., Kaplan P.W., *et al.* (2008a). Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology*, 71: 1109–1117.

Meador K.J., Reynolds R.W., Crean S., Fahrbach K., Probst C. (2008b). Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*, 81: 1–13.

Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Clayton-Smith J., Coombs-Cantrell D.T., Cohen M., *et al.* for the NEAD Study Group. (2009). Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *The New England Journal of Medicine*, 360(16):1597-1605.

Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Clayton-Smith J., Kalayjian L.A., *et al.* (2011). Foetal antiepileptic drug exposure and verbal *versus* non-verbal abilities at three years of age. *Brain*, 134: 396–404.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, *et al.* (2012). Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology*, 78(16):1207-1214.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, *et al.* (2013). Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology*, 12(3):244-252.

Medveczky E, Puhó E, Czeizel EA. 2004. The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 13(7):443-455.

Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro SM. 2004. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav.*, 5(2):163-167.

Mines D, Tennis P, Curkendall SM, Li DK, Peterson C, Andrews EB, Calingaert B, Chen H, Deshpande G, Esposito DB, Everage N, Holick CN, Meyer NM, Nkhoma ET, Quinn S, Rothman KJ, Chan KA. 2014. Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 23(10):1017-1025.

Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. 2011. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*, 305(19):1996-2002.

Monson RR, Rosenberg L, Hartz SC, Shapiro S, Heinonen OP, Slone D. 1973. Diphenylhydantoin and selected congenital malformations. *N Engl J Med.*, 289(20):1049-1052.

Montouris G: Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. 2003. *Epilepsy Behav.*, 4: 310-317.

Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, Dean JC. (2000). A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet.*, 37(7):489-497.

Morrell MJ. 1996. The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. *Epilepsia*, 37 (Suppl 6):S34-44.

Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, *et al.* 2006. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(2):193-198.

Myllynen P, Pienimäki P, Jouppila P, Vähäkangas K. 2001. Transplacental passage of oxcarbazepine and its metabolites *in vivo*. *Epilepsia*, 42(11):1482-1485.

Nadebaum C., Anderson V., Vajda F., Reutens D., Barton S., Wood A. 2011. The Australian Brain and Cognition and Antiepileptic Drugs Study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc* 17: 133–142.

Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Barton S, Wood AG. 2011. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*, 76(8):719-726.

Nakane Y, Okuma T, Takahashi *et al.* 1980. Multi-institutional Study on the Teratogenicity and Fetal Toxicity of Antiepileptic Drugs: A report of a Collaborative Study Group in Japan. *Epilepsia*, 21: 663-680.

Nakanishi H, Fujii T. 1990. Behavioral changes in juvenile rats after prenatal exposure to ethosuximide. *Pharmacol Biochem Behav.*, 36(1): 163-168.

Neppe VM. 2000. Successful tiagabine monotherapy during pregnancy and lactation: clinical and serum data. *Epilepsia*, 41 Suppl 7:200.

Nulman I, Scolnik D, Chitayat D, Farkas LD, Koren G. 1997. Findings in children exposed *in utero* to phenytoin and carbamazepine monotherapy: independent effects of epilepsy and medications. *Am J Med Genet.*, 68(1):18-24.

Oguni M, Dansky L, Andermann E, Sherwin A, Andermann F. 1992. Improved pregnancy outcome in epileptic women in the last decade: Relationship to maternal anticonvulsant therapy. *Brain and Development*, 14(6):371-380.

Ohman I, Vitols S, Tomson T. 2000. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia*, 41(6):709-713.

Ohman I, Vitols S, Luef G, Söderfeldt B, Tomson T. 2002. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia*, 43(10):1157-1160.

Olafsson E, Hallgrimsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. 1998. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*, 39(8):887-892.

Ornoy A, Cohen E. 1996. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child.*, 75:517–520.

Ornoy A, Zvi N, Arnon J, Wajnberg R, Shechtman S, Diav-Citrin O. 2008. The outcome of pregnancy following topiramate treatment: a study on 52 pregnancies. *Reprod Toxicol.*, 25(3):388-389.

Orphanet, Syndrome de Lennox-Gastaut. Disponible sur : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2382 (consulté le 10/06/2016).

Ozyurek H, Bozkurt A, Bilge S, Ciftcioglu E, Ilkaya F, Bas DB. 2010. Effect of prenatal levetiracetam exposure on motor and cognitive functions of rat offspring. *Brain Dev.*, 32: 396-403.

Panamonta V, Pradubwong S, Panamonta M, Chowchuen B. 2015. Global Birth Prevalence of Orofacial Clefts: A Systematic Review. *J Med Assoc Thai.*, 98 Suppl 7:S11-21.

Paterno E, Bateman BT, Huybrechts KF, MacDonald SC, Cohen JM, Desai RJ, *et al.* 2017. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology*, 88(21):2020-2025.

Petrere JA, Anderson JA. 1994. Developmental toxicity studies in mice, rats, and rabbits with the anticonvulsant gabapentin. *Fundam Appl Toxicol.*, 23: 585-589.

Puho EH, Szunyogh M, Métneki J, Czeizel AE. 2007. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J.*, 44(2):194-202.

Radakovic B, Goldstajn MS. 2012. Ectopic pregnancy as contraceptive failure in patient with epilepsy. *Coll Antropol.*, 36(4): 1475-1476.

Rasalam A.D., Hailey H., Williams L.H.G., Moore S.J., Turnpenny P.D., Lloyd D.J., *et al.* 2005. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol*, 47: 551–555.

Rating D, Nau H, Jäger-Roman E, Göpfert-Geyer I, Koch S, Beck-Mannagetta G, *et al.* 1982. Teratogenic and pharmacokinetic studies of primidone during pregnancy and in the offspring of epileptic women. *Acta Paediatr Scand.*, 71(2):301-311.

Reddy DS. 2010. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol.*, 3(2):183-192.

Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, Tennis PS, White AD, Andrews EB. 2000. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol.*, 182(1 Pt 1):159-163.

Reimers A. 2014. New antiepileptic drugs and women. *Seizure*, 23(8):585-591.

Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. 2013. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 29(1):13-18.

Rektor I, Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, Vaiciene-Magistris N, *et al.* 2012. Perampanel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 126(4): 263-269.

Reprotox. Disponible sur : <https://reprotox.org/> (consulté le 30/05/2016).

Rheims S. 2011. Quoi de neuf dans la prise en charge thérapeutique des épilepsies. *Preuves & Pratiques*, 58:24-26.

Reinisch J.M., Sanders S.A., Mortensen E.L., Rubin D.B. (1995). *In utero* exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA*, 274: 1518–1525.

Rihtman T, Parush S, Ornoy A. 2012. Preliminary findings of the developmental effects of *in utero* exposure to topiramate. *Reprod Toxicol.*, 34(3):308-311.

Rihtman T, Parush S, Ornoy A. 2013. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol.*, 41:115-125.

Rosa FW. 1991. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med.*, 324(10):674-677.

Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK. 1997. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 38(3):317-323.

Rovet J, Cole S, Nulman I, Scolnik D, Altmann D, Koren G. 1995. Effects of maternal epilepsy on children's neurodevelopment. *Child Neuropsychol*, 1(2):150–157.

Sabers A, Dam M, a-Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, *et al.* 2004. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand.*, 109:9-13.

Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, *et al.* 1997. 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*, 38(9):981-990.

Samrén E, van Duijn C, Christiaens G, Hofman A, Lindhout D. 1999. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol.*, 46:739–746.

Schopler E, Brehm SS, Kinsbourne M, Reichler RJ. 1971. Effect of treatment structure on development in autistic children. *Arch Gen Psychiatry*, 24(5):415-421.

Scolnik D., Nulman I., Rovet J., Gladstone D., Czuchta D., Gardner H.A., *et al.* 1994. Neurodevelopment of children exposed *in utero* to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 271: 767–770.

Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA. 2011. Child development following *in utero* exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*, 76: 383-389.

Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, García-Fiñana M, Irwin B, Morrow J, *et al.* 2014. *In utero* exposure to levetiracetam vs valproate: Development and language at 3 years of age. *Neurology*, 82:213-221.

Shankaran S, Woldt E, Nelson J, Bedard M, Delaney-Black V. 1996. Antenatal phenobarbital therapy and neonatal outcome. II: Neurodevelopmental outcome at 36 months. *Pediatrics*, 97(5):649-652.

Shankaran S, Papile LA, Wright LL, Ehrenkranz RA, Mele L, Lemons JA, *et al.* (2002). Neurodevelopmental outcome of premature infants after antenatal phenobarbital exposure. *Am J Obstet Gynecol.*, 187(1):171-177.

Shapiro S., Hartz S.C., Siskind V., Mitchell A.A., Slone D., Rosenberg L., *et al.* 1976. Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet*, 1: 272–275.

Sorri I, Herrgård E, Viinikainen K, Pääkkönen A, Heinonen S, Kälviäinen R. 2005. Ophthalmologic and neurologic findings in two children exposed to vigabatrin *in utero*. *Epilepsy Res.*, 65(1-2):117-120.

Speidel BD, Meadow SR. 1972. Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet*, 2(7782):839-843.

Sullivan FM, McElhatton PR. 1977. A comparison of the teratogenic activity of the antiepileptic drugs carbamazepine, clonazepam, ethosuximide, phenobarbital, phenytoin, and primidone in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 40(2): 365-378.

Tejerizo Lopez LC, De Santiago Obeso J, Henriquez Esquiroz JM, Perez Gonzalez MC, Jorge Mendoza JM. 1987. Metabolism and elimination of ethosuximide in neonates whose mothers had petit mal. *An Esp Pediatr.*, 27(5): 352-356.

Ten Berg K, Van Oppen AC, Van Donselaar CA *et al.* 2006. Outcomes of Human Pregnancies with Levetiracetam Exposure. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 76: 318.

Tennis P, Eldridge RR, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. 2002. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia*, 43(10):1161-1167.

Tennis P, Chan KA, Curkendall SM, Li DK, Mines D, Peterson C, *et al.* 2015. Topiramate use during pregnancy and major congenital malformations in multiple populations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.*, 103(4):269-275.

Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. 2007. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*, 48(12):2234-2240.

Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Francis E, Namboodiri N, Sivasankaran S, Tharakan JA, Sarma PS. 2008. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatr Cardiol.*, 29(3):604-608.

Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair MK, George B, Sarma PS. 2008. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Epilepsy Behav.*, 13(1):229-236.

Thorp JA , O'Connor M , Jones AM , Hoffman EL , Belden B. 1999. Does perinatal phenobarbital exposure affect developmental outcome at age 2? *American Journal of Perinatology*, 16(2):51-60.

Titze K, Koch S, Helge H, Lehmkuhl U, Rauh H, Steinhausen HC. 2008. Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. *Dev Med Child Neurol.*, 50(2):117-122.

Tomson T, Palm R, Kallen K *et al.* 2007. Pharmacokinetics of lévétiracétam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia*, 48: 1111-1116.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F, EURAP study group. 2011. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.*, 10: 609-617.

Tomson T, Battino D. 2012. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.*, 11(9):803-813.

Tomson T, Landmark CJ, Battino D. 2013. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*, 54(3):405-414.

Tomson T, Battino D, Perucca E. 2016. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.*, 15: 210–218.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Vajda F, EURAP study group. 2018. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.*, 17(2): 530–538.

- Tran A, O'Mahoney T, Rey E, Mai J, Mumford JP, Olive G. 1998. Vigabatrin: placental transfer *in vivo* and excretion into breast milk of the enantiomers. *Br J Clin Pharmacol*, 45(4):409-411.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Lander C. 2003. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci.*, 10(5):543-549.
- Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. 2006. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol.*, 13(6):645-654.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. 2013. Associations between particular types of fetal malformation and antiepileptic drug exposure *in utero*. *Acta Neurol Scand.*,128(4):228-234.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. 2013. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia*, 54(1):181-186.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. 2014. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. *Acta Neurol Scand.*, 130(4):234-238.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. 2016. Is carbamazepine a human teratogen? *J Clin Neurosci.*, 23:34-37.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. 2016. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia*, 57(7):1048-1052.
- Vanoverloop D., Schnell R.R., Harvey E.A., Holmes L.B. 1992. The effects of prenatal exposure to phenytoin and other anticonvulsants on intellectual function at 4 to 8 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 14: 329–335
- Van der Pol MC, Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BC. 1991. Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the children's central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol.*, 164(1 Pt 1):121-128.
- Veiby G., Daltveit A.K., Engelsen B.A., Gilhus N.E. 2009. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*, 50(9):2130-2139.
- Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S, Stoltenberg C, Øyen AS, Vollset SE, *et al.*, 2013. Exposure to antiepileptic drugs *in utero* and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*, 54(8):1462-1472.
- Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. 2014. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.*, 261(3):579-588.
- Velez-Ruiz NJ and Meador KJ. 2015. Neurodevelopmental effects of fetal antiepileptic drug exposure. *Drug safety*, 38(3): 271-278.
- Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Study Group. 2005. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication *in utero*. *Neurology*, 64(6):949-954.
- Vinten J., Bromley R.L., Taylor J., Adab N., Kini U., Baker G.A. 2009. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs *in utero*. *Epilepsy Behav*, 14: 197–201.
- Voinescu PE, Pennell PB. 2015. Management of epilepsy during pregnancy. *Expert Rev Neurother.*, 15(10):1171-1187.
- Wells PG, McCallum GP, Chen CS, Henderson JT, Lee CJ, Perstin J, *et al.* 2009. Oxidative stress in developmental origins of disease: teratogenesis, neurodevelopmental deficits, and cancer. *Toxicological sciences*, 108(1): 4-18.
- Werler MM, Ahrens KA, Bosco JL, Mitchell AA, Anderka MT, Gilboa SM, Holmes LB; National Birth Defects Prevention Study. 2011. Use of antiepileptic medications in pregnancy in relation to risks of birth defects. *Ann Epidemiol.*, 21(11):842-850.
- Westin AA, Reimers A, Helde G, Nakken KO, Brodtkorb E. 2008. Serum concentration/ dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure*, 17:192-198.

Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, *et al.* 2016. 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. 2000. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs *in utero*: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol.*, 42(2):87-92.

Wide K., Hening E., Tomson T., Winbladh B. 2002. Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Acta Paediatr*, 91: 409–414.

Wide K, Winbladh B, Kallen B. 2004. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr.*, 93:174–176.

Wilton LV, Shakir S. 2002. A postmarketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3,100 patients in England. *Epilepsia*, 43(9):983-992.

Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Rousson V, Panchaud A, Rothuizen LE, *et al.*, 2016. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*, 14;86(24):2251-2257.

Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, Vajda F. (2015). Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*, 56(7):1047-1055.

Wyszynski D.F., Nambisan M., Surve T., Alsdorf R.M., Smith C.R., Holmes L.B., *et al.* (2005). Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*, 64: 961–965.

Yerby M.S. (2000) Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology* 55: S23–S31.

Ylikotila P, Ketola RA, Timonen S, Malm H, Ruuskanen JO. 2015. Early pregnancy cerebral venous thrombosis and status epilepticus treated with levetiracetam and lacosamide throughout pregnancy. *Reprod Toxicol.*, 57:204-206.

Zamponi N., Cardinali C. 1999. Open comparative long-term study of vigabatrin vs carbamazepine in newly diagnosed partial seizures in children. *Arch Neurol.*, 56: 605–607.

ANNEXE 1

Les études épidémiologiques sélectionnées sont classées en deux catégories : celles explorant l'association entre l'exposition *in utero* aux antiépileptiques et le risque de malformations d'une part, et le risque de troubles neuro-développementaux d'autre part. Cette partie s'attache aux études investigant le risque malformatif, en décrivant, de manière séparée, les études :

- considérant plusieurs antiépileptiques dans la même étude ;
- se focalisant spécifiquement sur un antiépileptique.

1 Etudes portant sur plusieurs antiépileptiques

Dans un premier temps, sont décrites les études épidémiologiques évaluant, au sein d'une même étude, l'impact de différents antiépileptiques. Sont d'abord décrites les études de registre, puis les études prospectives, puis les études rétrospectives et enfin les méta-analyses.

1.1 Registres

1.1.1 Registres spécifiques « Antiépileptiques & Grossesse »

- **Registre épilepsie & grossesse du Royaume Uni et d'Irlande (“UK and Ireland epilepsy and Pregnancy registers (UKEPR)”)**

Ce registre a été initié en 1996 à Belfast (Irlande du Nord) (Holmes *et al.*, 2005). En 2007, ce registre et le registre Irlandais (*Irish Epilepsy and Pregnancy Register*, initié en 2001 et utilisant la même méthodologie) ont été réunis en 2007 (Campbell *et al.*, 2014). Il s'agit d'un registre observationnel, prospectif. La conception initiale consistait à seulement inclure les nouveaux antiépileptiques, mais a finalement été étendu à l'ensemble des antiépileptiques. Le but premier est de déterminer le risque relatif de malformations majeures entre chaque antiépileptique. L'objectif secondaire est d'examiner le risque malformatif associé avec chacun des antiépileptiques en fonction de la dose, du risque de convulsions et de l'utilisation d'acide folique. Les inclusions peuvent se faire par les femmes elles-mêmes ou *via* leur médecin. Les grossesses chez les femmes épileptiques ne sont incluses que si l'issue n'est pas connue. Les données sont recueillies à 2 reprises : à l'inclusion puis 3 mois après l'accouchement (information recueillie auprès du médecin généraliste, à qui les médecins spécialistes transmettent l'ensemble des informations). Le site internet du registre est le suivant : www.epilepsyandpregnancy.co.uk (Holmes *et al.*, 2005). En Août 2014, le registre comptabilisait plus de 10130 femmes.

Le registre inclut les grossesses des femmes épileptiques, traitées ou non par antiépileptiques, en mono- ou polythérapie au 1^{er} trimestre de grossesse. Sont exclues les grossesses recueillies rétrospectivement, celles pour lesquelles un traitement antiépileptique n'a été administré qu'au 2nd ou 3^{ème} trimestre de grossesse.

Les résultats de l'ensemble de ce registre ont été publiés en 2006 (Morrow *et al.*, 2006) puis une mise à jour a été publiée en 2008 pour le topiramate (Hunt *et al.*, 2008) et en 2014 concernant la lamotrigine, la carbamazépine et le valproate (Campbell *et al.*, 2014). Ainsi pour ces 3 substances, les données ont été colligées jusqu'à décembre 2012, tandis que pour les autres antiépileptiques, la date limite de collecte est mars 2005.

Fréquences et estimations de risque : les fréquences de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à un antiépileptique en monothérapie ainsi que les estimations de risque calculées par rapport aux enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ou à la carbamazépine sont résumées ci-dessous (

Tableau 51).

Tableau 51 : Taux de malformations observés dans le registre UKEPR pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Campbell *et al.*, 2014)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures % (IC 95 %)	Estimation de risque ajustée par rapport au groupe carbamazépine* ou lamotrigine**
Aucun	541	13	2,4 % (1,4 – 4,1)	
CBZ**	1657	43	2,6 % (1,9-3,5)	1,1 (0,7-1,7)**
Clonazépam*	9	0	0 %	nc
Gabapentin*	31	1	3,2 % (0,6 – 16,2)	1,76 (0,22 – 14,19)*
Ethosuximide*	12	0	0 %	nc
LTG**	2098	49	2,3 % (1,8 – 3,1)	Référence
LEV*	22	0	0 % (0-14,9)	nc
OXC*	7	0	0 %	nc
PHE*	82	3	3,7 % (1,3-10,2)	1,60 (0,43-5,95)*
Piracétam	1	0	0 %	nc
TOP*	28	2	7,1 % (2,0 – 22,6)	3,46 (0,73-16,39)*
	70†	3†	4,8% (1,7 – 13,3%)†	/
Vigabatrin*	6	0	0 %	nc
VPA**	1220	82	6,7 % (5,5 – 8,3)	2,7 (1,9-3,9)* 3,0 (2,1-4,3)**

CBZ : carbamazépine ; IC : intervalle de confiance ; LEV : lévétiracetam ; LTG : lamotrigine ; nc : non calculable ; OXC : oxcarbazépine ; PHE : phénytoïne ; TOP : topiramate ; VPA : valproate. * Données issues de [Morrow *et al.*, 2006](#) : la comparaison est réalisée par rapport au groupe traité par carbamazépine et l'ajustement est réalisé sur l'âge à l'accouchement, la parité de la mère, les antécédents familiaux de malformations, l'utilisation péri-conceptionnelle d'acide folique et le sexe de l'enfant. ** Données issues de [Campbell *et al.*, 2014](#) : la comparaison est réalisée par rapport au groupe traitée par lamotrigine. †Données issues de [Hunt *et al.*, 2008](#).

Relation dose-effet : la relation effet dose a été étudiée pour la lamotrigine, la carbamazépine et le valproate. Pour le valproate, la dose moyenne est statistiquement supérieure chez les enfants porteurs d'une malformation par rapport aux enfants sans malformation. *A contrario*, les doses ne sont pas statistiquement différentes pour la carbamazépine et la lamotrigine. Cependant, les auteurs observent une augmentation de la fréquence de malformations avec la dose journalière d'antiépileptique. Cette augmentation étant statistiquement significative pour le valproate (doses inférieures ou égales à 600 mg/j *versus* supérieures à 1000 mg/j), pour la carbamazépine (doses inférieures ou égales à 500 mg/j *versus* supérieures à 1000 mg/j), mais pas pour la lamotrigine (doses inférieures ou égales à 200 mg/j *versus* supérieures à 400 mg/j).

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures % (IC 95 %)	Estimation de risque ajustée par rapport à la plus faible dose du groupe
VPA	1220	82	6,7 % (5,5 – 8,3)	
0 - ≤ 600 mg	476	24	5,0 % (3,4 – 7,4)	Référence
> 600 - ≤ 1000 mg	426	26	6,1 % (4,2 – 8,8)	1,24 (0,69 – 2,17)
> 1000 mg	297	31	10,4 % (7,4 – 14,4)	2,20 (1,26 – 3,82)
CBZ	1657	43	2,6 % (1,9 – 3,5)	
0 - ≤ 500 mg	721	14	1,9 % (1,2 – 3,2)	Référence
> 500 - ≤ 1000 mg	739	20	2,7 % (1,8 – 4,1)	1,41 (0,70 – 2,80)
> 1000 mg	170	9	5,5 % (2,7 – 9,5)	2,82 (1,20 – 6,64)
LTG	2098	49	2,3 % (1,8 – 3,1)	
0 - ≤ 200 mg	1143	24	2,1 % (1,4 – 3,1)	Référence
> 200 - ≤ 400 mg	665	16	2,4 % (1,5 – 4,0)	1,15 (0,61 – 2,18)
> 400 mg	267	9	3,4 % (1,9 – 6,5)	1,63 (0,75 – 3,54)

CBZ : carbamazépine ; IC : intervalle de confiance ; LTG : lamotrigine ; VPA : valproate

Types de malformations observées : il ressort que le valproate entraîne un sur-risque statistiquement significatif d'anomalies de fermeture du tube neural, de fentes faciales, d'hypospadias, d'anomalies uro-

génitales, d'anomalies squelettiques par comparaison à la carbamazépine et la lamotrigine. La fréquence de survenue de malformations cardiaques ne diffère pas entre le valproate et la carbamazépine, une fréquence statistiquement supérieure est observée pour les grossesses exposées au valproate par rapport à celles exposées à la lamotrigine.

Risque de récurrence : à partir des données issues de ce registre, [Campbell et al., 2013](#) ont étudié le risque de récurrence. Pour ce faire, les femmes ayant eu au moins 2 grossesses au cours de la période d'étude (1996 - 2011) ayant conduit à une perte fœtale avec malformation ou à une naissance vivante ont été incluses. Sont comparés les taux de malformations (majeures et mineures) rapportés pour la seconde grossesse enregistrée selon si la 1^{ière} grossesse a conduit à un enfant (ou un fœtus) porteur d'une malformation ou non. Parmi les 6955 grossesses enregistrées prospectivement, 719 femmes ont eu plusieurs grossesses, soit 1534 grossesses. Parmi les 646 femmes pour lesquelles l'issue de la 1^{ière} grossesse enregistrée est connue, 83 ont eu un enfant porteur de malformation (12,8 %). Quatorze de ces femmes ont eu au moins un autre enfant atteint d'une malformation (taux de récurrence global de 16,9 % ; 14/83). Parmi les 563 femmes dont la 1^{ière} grossesse a abouti à une naissance normale, 55 ont eu par la suite un enfant avec une malformation (9,8 %). Ainsi la présence dans la fratrie d'un enfant atteint de malformations entraîne un sur-risque de malformations pour une grossesse suivante (RR = 1,73 (1,01 – 2,96)) par rapport à l'absence d'enfant atteint de malformations dans la fratrie. Le taux de récurrence étant de 50 % dans le cas où 2 enfants de la fratrie sont déjà atteints. Le taux de récurrence varie en fonction de l'antiépileptique administré au cours de la grossesse. Le taux de récurrence est de :

- 21,9 % (7/32) pour les grossesses exposées au valproate (mono et poly-thérapie) (RR = 1,47 (0,68 – 3,20) par rapport à l'absence d'enfant porteur de malformation dans la fratrie) ; et 15 % (3/20) pour les grossesses exposées au valproate en monothérapie ;
- 50 % (3/6) pour les grossesses exposées au topiramate (mono et poly-thérapie) (RR = 4,50 (0,97 – 20,82) par rapport à l'absence d'enfant porteur de malformation dans la fratrie) ; et 33 % (1/3) pour les grossesses exposées au topiramate en monothérapie. A noter que le nombre de cas est très faible ;
- 8,9 % pour les grossesses exposées aux autres traitements antiépileptiques (mono et poly-thérapie ; principalement carbamazépine et lamotrigine) (RR = 1,09 (0,41 – 2,93) par rapport à l'absence d'enfant porteur de malformation dans la fratrie).

▪ **Registre Nord-américain antiépileptique et grossesse (“North American antiepileptic drug Pregnancy Registry” (NAAED))**

Ce registre englobant les Etats Unis et le Canada a été établi à Boston en 1997. Il s'agit d'un registre observationnel, prospectif. Le but premier est de déterminer la fréquence de malformations majeures chez les enfants exposés pendant la grossesse à un ou plusieurs antiépileptiques, quelle que soit l'indication. Les femmes ayant terminé leur grossesse ou qui envisagent une grossesse ne sont pas éligibles. Pour intégrer le registre, les femmes contactent un numéro vert, elles reçoivent alors un formulaire de consentement à renvoyer signé. Les données sont recueillies par le biais d'enquêtes téléphoniques réalisées auprès des femmes puis confirmées par les dossiers médicaux. Ainsi, les femmes incluses sont interviewées 3 fois : une première fois à l'inclusion, une seconde fois à 7 mois de grossesse et une dernière fois 8 à 12 semaines après la date prévue d'accouchement. Avec l'accord écrit de la femme, les personnes en charge du registre obtiennent les copies de son dossier médical auprès de son neurologue ou psychiatre et des médecins de l'enfant. Le site internet du registre est le suivant : www.aedpregnancyregistry.org ([Holmes et al., 2005](#)). En Septembre 2014, le registre incluait 9545 femmes.

Les résultats de ce registre ont été régulièrement publiés (à titre d'exemple, [Holmes et al., 2004a](#) ; [Meador et al., 2006](#) ; [Hernandez-Diaz et al., 2012](#)), mais seuls les résultats issus de la dernière mise à jour sont rapportés dans le présent rapport ([Hernandez-Diaz et al., 2012](#)). Les auteurs font la distinction entre les cas prospectifs « purs », pour lesquels aucune information sur l'issue de grossesse n'est connue lors de l'inclusion et les cas prospectifs « traditionnels », pour lesquels quelques informations sur le fœtus sont connues, typiquement suite à l'échographie réalisée entre 16 et 20 SG.

Les estimations de risque brutes et ajustées ont été calculées par régression logistique multivariée. Les potentiels facteurs de confusion considérés sont : l'âge maternel, l'ethnicité, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool, le tabagisme, la supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique, la consommation de drogues, l'année et les maladies chroniques (ex : diabète insulino-dépendant). Les auteurs précisent que les estimations de risque brutes et ajustées sont similaires, raison pour laquelle seules les estimations brutes sont présentées. De surcroît, les auteurs précisent, de manière générale, que les résultats sont similaires en restreignant l'analyse aux cas purement prospectifs, ou aux femmes

épileptiques ou en considérant les prescriptions mentionnées dans les dossiers médicaux, et en ajustant sur les facteurs de confusion potentiels.

Fréquence et estimations du risque : sur la période d'étude (1997 – 2011), les fréquences de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* ont été calculées pour chaque antiépileptique utilisé en monothérapie pendant le 1^{er} trimestre de grossesse. Celles-ci ont ensuite été comparées à deux groupes contrôles :

- population contrôle composée de femmes enceintes de l'entourage (amis et famille) non exposées aux antiépileptiques
- population de femmes enceintes exposées à la lamotrigine.

Parmi les 11 antiépileptiques étudiés, une augmentation statistiquement significative de la fréquence de malformations est rapportée pour le valproate, le phénobarbital et le topiramate par rapport aux 2 groupes contrôles considérés, avec des fréquences de malformations respectivement égales à 9,3 % ; 5,5 % et 4,2 %) *versus* 1,1 % (5/442) dans le groupe contrôle non exposé et 2,0 % (31/1562) dans le groupe contrôle exposé à la lamotrigine (Tableau 52).

Tableau 52 : Taux de malformations observés dans le registre NAAED pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie au 1^{er} trimestre et estimations de risque (d'après Hernandez-Diaz *et al.*, 2012)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures % (IC 95 %)	Estimation de risque par rapport au groupe non épileptique non traité	Estimation de risque par rapport au groupe épileptique traité par lamotrigine
CBZ	1033	31	3,0 % (2,1 – 4,2)	2,7 (1,0-7,0)	1,5 (0,9-2,5)
Clonazepam	64	2	3,1 % (0,4 – 10,8)	2,8 (0,5-14,8)	1,6 (0,4 – 6,8)
Gabapentin	145	1	0,7 % (0,02 – 3,8)	0,6 (0,07-5,2)	0,3 (0,05 – 2,5)
LTG	1562	31	2,0 % (1,4 – 2,8)	1,8 (0,7-4,6)	Référence
LEV	450	11	2,4 % (1,2 – 4,3)	2,2 (0,8 – 6,4)	1,2 (0,6 – 2,5)
OXC	182	4	2,2 % (0,6 – 5,5)	2,0 (0,5 – 7,4)	1,1 (0,4 – 3,2)
PB	199	11	5,5 % (2,8 – 9,7)	5,1 (1,8 – 14,9)	2,9 (1,4 – 5,8)
PHE	416	12	2,9 % (1,5 – 5,0)	2,6 (0,9 – 7,4)	1,5 (0,7 – 2,9)
TOP	359	15	4,2 % (2,4 – 6,8)	3,8 (1,4 – 10,6)	2,2 (1,2 – 4,0)
VPA	323	30	9,3 % (6,4 – 13,0)	9,0 (3,4 – 23,3)	5,1 (3,0 – 8,5)
Zonisamide	90	0	0 % (0- 3,3)	nc	nc

CBZ : carbamazépine ; IC : intervalle de confiance ; LEV : lévétiracetam ; LTG : lamotrigine ; nc : non calculable ; OXC : oxcarbazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; TOP : topiramate ; VPA : valproate

Relation dose-effet : une relation dose-effet est observée pour le valproate (dose médiane pour les grossesses avec malformation : 1000 mg/j et sans malformation : 750 mg/j), mais n'est pas retrouvée pour les autres antiépileptiques, avec des doses médianes identiques pour les grossesses avec et sans malformation (phénobarbital : dose médiane de 120 mg/j ; lamotrigine : dose médiane de 300 mg/j) et topiramate : dose médiane de 200 mg/j).

Types de malformations observées : parmi les malformations les plus fréquemment observées (i.e hypospadias, anomalies de fermeture du tube neural, anomalies cardiovasculaires et fentes orales) et par comparaison à un groupe contrôle externe (naissances d'un hôpital de Boston), il ressort que le valproate entraîne un risque augmenté d'anomalies de fermeture du tube neural, de fentes orales, d'hypospadias et de malformations cardiovasculaires. Le phénobarbital et le topiramate sont associés à une augmentation du risque de fentes orales.

Contrôle de la maladie : la proportion de femmes épileptiques ayant eu des convulsions pendant la grossesse varie en fonction de l'antiépileptique utilisé. Les antiépileptiques pour lesquels la plus forte fréquence de convulsions est rapportée tendent à avoir un risque inférieur de malformations majeures.

- **Registre international antiépileptiques & grossesse (« *International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy* »), initialement dénommé Registre européen des antiépileptiques (« *European registry of antiepileptic drugs* ») (EURAP)**

Ce registre observationnel et prospectif a été lancé en 1999 en Suède et en Italie. Il recueille actuellement des données issues de 42 pays (Europe, Australie, Asie, Amérique du Sud et Afrique). L'objectif premier est de comparer le risque de malformations majeures chez les enfants de mères traitées par des antiépileptiques. Le second objectif est d'évaluer les profils malformatifs, les relations

dose-effets et la contribution d'autres facteurs de risque sur la survenue de malformations. Les femmes sont incluses avant de connaître l'issue de grossesse et jamais après la 16^{ième} semaine de grossesse. Il est à noter que des grossesses plus tardives peuvent également être intégrées, mais sont analysées séparément. Le registre ne restreint pas l'inclusion sur l'indication du traitement antiépileptique, et n'inclut pas de contrôle interne (femmes épileptiques non traitées). Les données sont colligées à chaque trimestre de grossesse, après la naissance puis un an après la naissance. La classification des malformations est réalisée en aveugle pour ce qui est de l'exposition. Le site internet du registre est le suivant : www.eurapinternational.org (Holmes *et al.*, 2005). En Juillet 2015, le registre comptabilisait plus de 21300 grossesses.

Seuls les derniers résultats publiés issus de ce registre (Tomson *et al.*, 2018) sont rapportés dans le présent rapport. Sur la période d'étude (1999 – 2016), 21875 grossesses sont incluses dans le registre, parmi lesquelles 9089 grossesses prospectives ont été exposées en monothérapie avec un suivi à 12 mois. Sont exclues 1534 grossesses (fausse couche spontanée, anomalie génétique, malformation non classifiable, modification du traitement au cours du 1^{er} trimestre, co-administration de médicaments potentiellement tératogènes), autre maladie pouvant affecter le fœtus, indication autre que l'épilepsie). Finalement, l'étude porte sur 7555 grossesses exposées en monothérapie, au 1^{er} trimestre de grossesse, à 21 antiépileptiques différents, et ayant conduit à 7275 nouveau-nés vivants, 43 morts périnatales et 37 interruptions thérapeutiques de grossesses en raison d'anomalies fœtales.

Fréquences et estimations de risque : le nombre de grossesses exposées (en monothérapie), le nombre de malformations majeures détectées (jusqu'à 12 mois après la naissance) ainsi que le pourcentage de malformations pour chacun des antiépileptiques étudiés sont rapportés ci-après (Tableau 53). Il ressort que le taux de malformations majeures varie en fonction de l'antiépileptique. Le taux est supérieur à celui observé en population générale pour les antiépileptiques suivants (par ordre décroissant) : le valproate (10,3 %), le phénobarbital (6,5 %), la phénytoïne (6,4 %), la carbamazépine (5,5 %) et le topiramate (3,9 %). *A contrario*, un taux de malformation similaire à celui observé en population générale (2-3 %) est rapporté pour le lévétiracétam (2,8 %), la lamotrigine (2,9 %) et l'oxcarbazépine (3,0 %).

En comparant aux grossesses exposées à la lamotrigine (quelle que soit la dose), le risque de malformations est statistiquement plus élevé pour le valproate, le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine (estimations de risque non calculées par les auteurs) (Tableau 53).

Tableau 53 : Taux de malformations observés dans le registre EURAP pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie au 1^{er} trimestre et estimations de risque (d'après Tomson *et al.*, 2018)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures % (IC 95 %)	Estimation de risque par rapport au groupe épileptique traité par lamotrigine*
Acetazolimide	1	0	0 %	nc
Barbesaclone	22	0	0 %	nc
CBZ	1957	107	5,5 % (4,5 - 6,6)	1,9 (1,4 - 2,6)
Clobazam	9	0	0 %	nc
Clonazepam	36	0	0 %	nc
Ethosuximide	8	0	0 %	nc
Felbamate	3	0	0 %	nc
Gabapentin	23	0	0 %	nc
LTG	2514	74	2,9 % (2,3 - 3,7)	Référence
LEV	599	17	2,8 % (1,7 - 4,5)	0,96 (0,56 - 1,6)
OXC	333	10	3,0 % (1,4 - 5,4)	1,0 (0,5 - 2,0)
PB	294	19	6,5 % (4,2 - 9,9)	2,3 (1,4 - 3,8)
PHE	125	8	6,4 % (2,8 - 12,2)	2,3 (1,1 - 4,8)
Prégabaline	1	0	0 %	nc
Primidone	34	2	5,9 % (1,6 - 19,1)	2,0 (0,5 - 8,8)
Sulthiame	1	0	0 %	nc
TOP	152	6	3,9 % (1,5 - 8,4)	1,4 (0,6 - 3,2)
VPA	1381	142	10,3 % (8,8 - 12,0)	3,8 (2,8 - 5,1)
Vigabatrin	4	0	0 %	nc
Zonisamide	3	0	0 %	nc

CBZ : carbamazépine ; IC : intervalle de confiance ; LEV : lévétiracétam ; LTG : lamotrigine ; nc : non calculable ; OXC : oxcarbazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; TOP : topiramate ; VPA : valproate

En comparant aux grossesses exposées à une dose de lamotrigine inférieure ou égale à 325 mg/j, le risque de malformations est statistiquement plus élevé pour le valproate et le phénobarbital pour toutes les posologies et pour des doses de carbamazépine supérieures à 400 mg/j.

Tableau 54 : Estimation du risque de malformations du valproate, de la carbamazépine, du phénobarbital, de l'oxcarbazépine, du lévétiracétam, de la phénytoïne et du topiramate par comparaison à la lamotrigine (≤ 325 mg/j)

OR : odd ratio

OR : odd ratio

Types de malformations observées : aucune analyse statistique n'est réalisée afin de comparer les fréquences de survenue des différents types de malformations. Néanmoins, pour le valproate, les fréquences de malformations cardiaques, d'hypospadias, d'anomalies de fermeture du tube neural semblent majorées par rapport aux fréquences observées avec la lamotrigine. De la même manière, un sur-risque de malformations cardiaques et de polydactylie semble être observé après exposition *in utero* au phénobarbital et par comparaison à la fréquence observée avec la lamotrigine. Enfin une sur-représentation de malformations cardiaques semble apparaître chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport aux enfants exposés à la lamotrigine.

Tableau 55 : Fréquence des différents types de malformations observées après exposition *in utero* à la carbamazépine, à la lamotrigine, au phénobarbital et au valproate

	CBZ (N = 1957)		LTG (N = 2514)		LEV (N = 599)		OXC (N = 333)		PB (N = 294)		PHE (N = 125)		TOP (N = 152)		VPA (N = 1381)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cardiaque	28	1,4*	15	0,60	5	0,83	4	1,2	8	2,7*	5	4,0*	3	2,0	34	2,5*
Fentes orales	2	0,10	3	0,12	1	0,17	1	0,30	1	0,34	0	0	0	0	6	0,43
Hypospadias	10	0,51	6	0,24	1	0,17	0	0	1	0,34	0	0	1	0,66	22	1,6*
Anomalies fermeture du tube neural	7	0,36*	1	0,04	0	0	0	0	2	0,68*	1	0,80*	0	0	16	1,2*
Polydactylie	2	0,10	0	0	0	0	1	0,30	2	0,68	0	0	0	0	8	0,58
Gastrointestinal	7	0,36	8	0,32	1	0,17	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,14
Rénal	12	0,61	8	0,32	1	0,17	0	0	1	0,34	0	0	0	0	7	0,51
Autres	31	1,6	27	1,1	8	1,3	4	1,2	4	1,4	2	1,6	2	1,3	30	2,2*
Multiples	8	0,41	6	0,24	0	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	1,2*
Total	107	5,5*	74	2,9	17	2,8	10	3,0	19	6,5*	8	6,4*	6	3,9	142	10,3*

* Taux de malformation statistiquement supérieur à celui observé avec la lamotrigine (analyse réalisée par l'ANSM, non fournie par les auteurs)

Relation dose-effet :

Les auteurs ont réalisé une analyse des taux de malformations en fonction de la posologie, pour les 4 antiépileptiques les plus utilisés, à savoir la carbamazépine (n = 1957), la lamotrigine (n = 2514), le valproate (n = 1381) et le phénobarbital (n = 294). Les auteurs constatent les plus faibles taux de malformations pour des posologies inférieures ou égales à 325 mg/j de lamotrigine (2,5%) et à 80 mg/j de phénobarbital (2,7%) (Tableau 56). Une relation dose-effet est mise en évidence pour ces 4 substances.

Tableau 56 : Taux de malformations en fonction de la posologie, observés dans le registre EURAP pour quatre antiépileptiques utilisés en monothérapie

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures % (IC 95 %)	Estimation de risque ajustée par rapport à la plus faible dose du groupe
Carbamazépine			
≤ 700 mg/j	1276	4,5 % (3,5 – 5,8)	Référence
> 700 mg/j	681	7,2 % (5,4 – 9,4)	1,56 (1,03 – 2,37)
Lamotrigine			
≤ 325 mg/j	1870	2,5 % (1,8 – 3,3)	Référence
> 325 mg/j	644	4,3 % (2,9 – 6,2)	1,68 (1,01 – 2,80)
Phénobarbital			
≤ 80 mg/j	73	2,7 % (0,3 – 9,5)	Référence
> 80 - ≤ 130 mg/j	161	6,2 % (3,0 – 11,1)	2,29 (0,47 – 11,1)
> 130 mg/j	60	11,7 % (4,8 – 22,6)	5,41 (1,05 – 27,9)
Valproate			
≤ 650 mg/j	600	6,3 % (4,5 – 8,6)	Référence
> 650 - ≤ 1450 mg/j	666	11,3 % (9,0 – 13,9)	1,75 (1,12 – 2,73)
> 1450 mg/j	115	25,2 % (17,6 – 34,2)	5,0 (2,79 – 8,97)

Contrôle de la maladie et antécédents : Enfin, il est à noter que les auteurs n'observent pas de différence de fréquence de malformations selon que la mère ait eu ou non des crises tonico-cloniques au cours du 1^{er} trimestre de grossesse (OR = 0,91 (0,58 – 1,43)). *A contrario*, le risque malformatif est plus élevé (OR = 2,98 (1,52 – 5,87)) si il existe une histoire parentale malformative.

▪ **Registre australien antiépileptiques pendant la grossesse (“*Australian Register of Antiepileptic drugs in Pregnancy*”)**

Ce registre a été fondé en 1998. Il s'agit d'un registre observationnel, prospectif. L'objectif premier est d'estimer l'incidence de malformations fœtales chez les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques. L'objectif secondaire est d'évaluer si certains antiépileptiques ou combinaisons d'antiépileptiques sont associés à une incidence supérieure ou à un profil spécifique d'issues anormales de grossesses, afin de déterminer l'influence des convulsions, des syndromes épileptiques, des facteurs génétiques et environnementaux sur l'issue de grossesse, et d'étudier l'efficacité comparée des antiépileptiques sur la prévention de convulsions pendant la grossesse.

Sont incluses les femmes traitées par antiépileptiques, quelle que soit l'indication. Pour participer au registre, la patiente, le médecin, la sage-femme peuvent contacter les membres du registre, mais ce n'est qu'après signature du formulaire de consentement par la patiente, qu'elle est considérée incluse. Les données sont recueillies en interviewant les patientes à l'inclusion (préférentiellement à 3-4 mois de grossesse), à 7 mois de grossesse, à la naissance puis à un an (Holmes *et al.*, 2005). Les patientes qui n'ont pas été exposées à un antiépileptique au 1^{er} trimestre étaient incluses dans un groupe contrôle. Le site internet du registre est le suivant : www.apr.org.au.

Les résultats de ce registre ont été régulièrement publiés (à titre d'exemple, Vajda *et al.*, 2003 ; Vajda *et al.*, 2006 ; Vajda *et al.*, 2013 ; Vajda *et al.*, 2014), mais seuls les résultats issus de la dernière mise à jour sont rapportés dans le présent rapport (Vajda *et al.*, 2014).

Sur la période d'étude (1998 - 2013) et après exclusion des grossesses ayant conduit à un avortement spontané, 1725 grossesses ont été colligées, parmi lesquelles 153 non exposées à des antiépileptiques au 1^{er} trimestre. Parmi les 1572 grossesses exposées à un antiépileptique au moins au 1^{er} trimestre, 1141 recevaient une monothérapie antiépileptique.

Fréquences et estimations de risque : Les fréquences de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* ont été calculées pour chaque antiépileptique utilisé en monothérapie et comparées au groupe contrôle, pour lequel un taux de malformations de 3,3 % est rapporté (Tableau 57). Une augmentation de risque statistiquement significative est observée pour le valproate uniquement.

Tableau 57 : Taux de malformations observés dans le registre Australien pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Vajda *et al.*, 2014)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures %	Estimation de risque par rapport au groupe contrôle épileptique non traité : RR (IC 95 %)
Aucun	153	3,3 %	Référence
Benzodiazépines	3	0 %	Nc
CBZ	346	5,5 %	1,68 (0,64 – 4,42)
Clonazepam	24	0 %	Nc
Ethosuximide	4	0 %	Nc
Gabapentin	14	0 %	Nc
LTG	307	4,6 %	1,40 (0,51 – 3,80)
LEV	82	2,4 %	0,75 (0,15 – 3,76)
OXC	17	5,9 %	1,8 (0,22-14,52)
PB/Primidone	4	0 %	Nc
PHE	41	2,4 %	1,49 (0,30 – 7,42)
TOP	42	2,4 %	0,73 (0,09 – 6,07)
Vigabatrin	1	0 %	Nc
VPA	253	13,8 %	4,23 (1,69 – 10,57)

CBZ : carbamazépine ; IC : intervalle de confiance ; LEV : lévétiracetam ; LTG : lamotrigine ; nc : non calculable ; OXC : oxcarbazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; RR : risque relatif ; TOP : topiramate ; VPA : valproate

Vajda *et al.*, 2016 publient les données actualisées du registre sur les 6 substances ayant au moins 40 grossesses exposées. Les auteurs rapportent une fréquence 6 fois supérieure de malformation globale chez les enfants exposés *in utero* au valproate (statistiquement significatif) par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées. Une augmentation d'un facteur 2 est rapportée chez les enfants

exposés *in utero* à la carbamazépine par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées, sans atteindre la significativité statistique en ne considérant que les grossesses prospectives (et de manière statistiquement significative en considérant les grossesses prospectives et rétrospectives).

Tableau 58 : Taux de malformations observés dans le registre Australien pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après [Vajda et al., 2016](#))

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Nombre de malformations majeures	Malformations majeures %	Estimation de risque par rapport au groupe contrôle épileptique non traité : RR (IC 95 %)
Aucun	183	4	2,19 %	Référence
CBZ	394	20	5,08 %	2,32 (0,81 – 6,70)
LTG	356	13	3,65 %	1,67 (0,55 – 5,05)
LEV	106	2	1,89 %	0,86 (0,16 – 4,63)
Phénobarbitone (confusion possible avec phénytoïne)	44	1	2,27 %	1,04 (0,12 – 9,07)
TOP	51	1	1,96 %	0,90 (0,10 – 7,85)
VPA	272	37	13,6 %	6,22 (2,26 – 17,2)

CBZ : carbamazépine ; IC : intervalle de confiance ; LEV : lévétiracetam ; LTG : lamotrigine ; RR : risque relatif ; TOP : topiramate ; VPA : valproate

Le nombre d'exposition au phénobarbital mentionné dans la mise à jour apparaît surprenamment élevé (n = 44) par rapport à la publication de 2014 (n = 4). Il pourrait s'agir d'une interversion entre les données de la phénytoïne (n = 41 en 2014) et du phénobarbital (n = 44 en 2016), d'autant plus que le l'abréviation utilisée pour le phénobarbital est PHT, précédemment utilisée par les auteurs pour la phénytoïne. Dans le doute, pour la phénytoïne et le phénobarbital, les données de [Vajda et al., 2014](#) seront considérées.

Types de malformations observées : les données issues du registre australien montrent une augmentation statistiquement significative de certaines malformations pour ([Vajda et al., 2013](#)) :

- le valproate, associé à une augmentation du risque de spina-bifida, de malformations cardiovasculaires, d'anomalies des doigts, des os du crâne et du cerveau.
- la carbamazépine, associée à un excès de risque d'anomalies du tractus urinaire.
- le topiramate, associé à un sur-risque d'hypospadias et d'anomalies du cerveau.

Risque de récurrence ([Vajda et al., 2013](#)) : à partir des données issues de ce registre, le risque de récurrence a été étudié. La 1^{ère} grossesse enregistrée dans le registre est considérée comme la grossesse index de la femme considérée. Sur la période d'étude (1999 – 2010), 1243 femmes enceintes « index » ont été enregistrées, parmi lesquelles 228 ont eu au moins une autre grossesse enregistrée dans le registre (soit 291 grossesses). Ne sont considérées que les grossesses dont l'exposition était similaire entre la grossesse index et la suivante. Ainsi, il ressort que :

- chez les femmes traitées par antiépileptique, le taux de malformation chez les 1^{ères} grossesses post-index est statistiquement augmenté lorsque l'enfant de la grossesse index était porteur d'une malformation (35,7 % *versus* 3,1 % ; OR = 17,6 (4,5 – 68,7)) ;
- chez les femmes traitées par un antiépileptique autre que le valproate, le taux de malformation chez les 1^{ères} grossesses post-index va dans le sens d'une augmentation (n'atteignant pas la significativité statistique) lorsque l'enfant de la grossesse index était porteur d'une malformation (14,3 % (1/7) *versus* 1,96 % (3/353) ; OR = 8,33 (0,75 – 92,4)) ;
- chez les femmes traitées par le valproate, le taux de malformation chez les 1^{ères} grossesses post-index est statistiquement augmenté lorsque l'enfant de la grossesse index était porteur d'une malformation (57,1 % (4/7) *versus* 7,0 % (3/43) ; OR = 17,8 (2,7 – 119,1)).

A noter qu'en considérant les grossesses rétrospectives, à savoir les 596 femmes ayant eu une grossesse avant l'enregistrement dans le registre, les résultats vont dans le même sens avec un taux de malformation supérieur lors de la grossesse suivante dans le cas où l'enfant de la grossesse index était porteur d'une malformation (25,0 % *versus* 7,1 % pour les grossesses exposées au valproate et 11,1 % *versus* 5,3 % pour les grossesses exposées à un antiépileptique autre que le valproate). Parmi les 15 femmes ayant eu au moins 2 fœtus/enfants atteints d'une malformation, le type de malformation est généralement différent entre les enfants de la même fratrie.

- **Registre indien antiépileptiques & grossesse (« Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy (KREP)**

[Begum et al., 2013](#). Etude conduite à partir des données issues du Registre prospectif Epilepsie et Grossesse Kerala (Inde). Ont été considérées toutes les femmes épileptiques dont au moins 2 grossesses sont enregistrées dans le registre. La grossesse index est définie comme la 1^{ière} grossesse enregistrée dans le registre. Parmi les 1616 grossesses incluses dans le registre, 634 femmes ont eu plusieurs grossesses. Après exclusion de 142 grossesses pour lesquelles le statut malformatif n'est pas connu, l'étude a consisté en 492 grossesses chez 246 femmes. Les auteurs ne rapportent pas de différence entre le taux de malformation pour les grossesses index par rapport aux grossesses suivantes, et cela pour l'ensemble des femmes traitées, pour les femmes traitées par valproate ou pour les femmes traitées par un antiépileptique autre que le valproate. A noter que le nombre de femmes exposées au même traitement pour leurs 2 grossesses est faible, avec seulement 48 femmes exposées au valproate pendant leurs 2 grossesses, dont 4 enfants/foetus porteurs d'une malformation parmi les grossesses index (et aucun cas de malformations parmi les 2^{nde} grossesses de ces 4 femmes).

1.1.2 Etudes basées sur des registres populationnels (indépendamment de l'épilepsie)

■ Croisement de registres suédois (Wide et al., 2004 ; Kallen et al., 2013)

Cohorte rétrospective d'enfants nés de mères épileptiques entre 1995 et 2001 en Suède, avec un recueil prospectif des données. La cohorte est constituée grâce au croisement du registre suédois des naissances, du registre suédois des malformations et des dossiers médicaux hospitaliers. Les enfants exposés aux antiépileptiques en début de grossesse (n = 1398) sont identifiés à partir du registre suédois des naissances. Les estimations de risque sont ajustées sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité et le tabagisme en début de grossesse.

Le nombre d'enfants exposés et malformés est comparé au nombre attendu estimé sur l'ensemble de la base (n = 582656). Quarante pourcents des enfants (n = 1256) sont exposés en monothérapie, 56% à la carbamazépine et 21% au valproate. Une augmentation statistiquement significative de risque de malformations est rapportée chez les enfants exposés *in utero* au valproate par rapport à ceux exposés à la carbamazépine (OR = 2,59 (1,43-4,68)), les estimations de risque pour les autres substances n'étant pas fournies.

Tableau 59 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Wide et al., 2004)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures* (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque par rapport au groupe épileptique traité par carbamazépine
CBZ	703	28	4,0 %	/
Clonazepam	48	2	4,2 %	/
Ethosuximide	8	0	0 %	/
Gabapentin	18	0	0 %	/
LTG	90	4	4,4 %	/
OXC	4	0	0 %	/
PB	7	1	14,3 %	/
PHE	103	7	6,8 %	/
Primidone	3	0	0 %	/
TOP	1	0	0 %	/
Vigabatrin	3	0	0 %	/
VPA	268	26	9,7 %	2,59 (1,43-4,68)

* Malformations définies comme « sévères » par les auteurs

Tableau 60 : Fréquence des différents types de malformations observées après exposition *in utero* à la carbamazépine, au valproate et aux autres monothérapies antiépileptiques (d'après Wide et al., 2004)

	Valproate monothérapie (N = 268)		Carbamazépine monothérapie (N = 703)		Autres monothérapies (N = 285)	
	n	%	n	%	n	%
Anomalies fermeture du tube neural	2	0,75	1	0,14	0	0,00
Cardiaque	7	2,61	7	1,00	3	1,05
Fentes orales	4	1,49	1	0,14	1	0,35
Hypospadias	7	2,61	3	0,43	2	0,70
Atrésie tractus alimentaire	1	0,37	1	0,14	1	0,35
Hernie diaphragmatique	1	0,37	0	0,00	0	0,00
Craniosynostose	1	0,37	1	0,14	1	0,35

Cette étude a été réitérée sur la période 1996 - 2011 en Suède (Kallen *et al.*, 2013). Sur la période d'étude, 1575847 enfants sont nés, dont 49499 enfants porteurs d'une malformation « relativement » sévère. Un total de 4290 femmes (ayant donné naissance à 4437 enfants) ont été exposées à des antiépileptiques en début de grossesse. Les taux de malformations après exposition en début de grossesse aux différentes monothérapies antiépileptiques sont rapportés dans le tableau ci-après. Le nombre d'enfants exposés et malformés est comparé au nombre attendu estimé sur l'ensemble de la base. Après ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité, le tabagisme en début de grossesse et l'indice de masse corporelle, une augmentation statistiquement significative du risque malformatif est mise en évidence pour le topiramate (ORa = 3,73 (1,97 - 8,11)) et pour le valproate (ORa = 2,30 (1,82 - 2,91)).

Tableau 61 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Kallen *et al.*, 2013)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures* (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque ajustée par rapport au groupe non traité
CBZ	1511	58	3,8	1,04 (0,80 - 1,35)
Clonazepam	106	5	4,7	1,31 (0,42 - 3,05)
Ethosuximide	12	1	8,3	nr
Gabapentine	119	2	1,7	nr
LEV	57	1	1,8	nr
LTG	1084	37	3,4	1,08 (0,78 - 1,50)
OXC	40	4	10,0	2,27 (0,62 - 5,82)
PB	17	2	11,8	nr
PHE	140	12	8,6	1,84 (0,95 - 3,21)
Prégabaline	111	2	1,8	nr
Primidone	9	0	0,0	nr
TOP	49	6	12,2	3,73 (1,97 - 8,11)
Vigabatrin	8	0	0,0	nr
VPA	697	62	8,9	2,30 (1,82 - 2,91)
Zonisamide	3	1	33,3	nr

Type de malformation : la sur-représentation ou non de certains types de malformation a été étudiée pour les 3 substances les plus utilisées en monothérapie (i.e valproate, lamotrigine et carbamazépine). Parmi les 6 types de malformations étudiées (fentes orales, anomalies cardiaques, anomalies du septum cardiaque, hypospadias, pied bot et poly/syndactylie), les auteurs retrouvent une augmentation statistiquement significative de chacune de ces malformations (à l'exception de la poly/syndactylie où l'estimation de risque n'a pas pu être calculée en raison d'un nombre trop faible de cas) après exposition *in utero* au valproate. Aucune association statistiquement significative entre ces types de malformations et la carbamazépine ou la lamotrigine n'est mise en évidence.

▪ Croisement de registres finlandais (Artama *et al.*, 2005)

Cohorte rétrospective constituée par croisement du registre suédois des naissances et de la base de données des prescriptions. Sur la période d'étude (naissances entre 1991 et 2000), ont été identifiées 1411 naissances survenues chez des mères traitées par antiépileptiques au 1^{er} trimestre et 939 naissances survenues chez des mères non traitées par antiépileptiques. Les dossiers médicaux n'étant pas toujours suffisamment détaillés, la distinction entre les malformations mineures et majeures n'a pas été faite. La fréquence de survenue de malformations a été évaluée pour les 4 antiépileptiques les plus utilisés, à savoir la carbamazépine, le valproate, l'oxcarbazépine et la phénytoïne (

Tableau 62). Parmi les 4 antiépileptiques étudiés, une augmentation statistiquement significative de risque est observée pour le valproate, par comparaison aux grossesses non exposées aux antiépileptiques pendant le 1^{er} trimestre de grossesse (10,6 % de malformations *versus* 2,8 %). Une relation dose-dépendante est observée pour le valproate (seuil à 1500 mg/j), mais pas pour la carbamazépine (seuil à 750 mg/j).

Tableau 62 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Artama *et al.*, 2005)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations mineures et majeures (n)	Malformations mineures et majeures %	Estimation de risque par rapport au groupe non traité
CBZ	805	22	2,7 %	0,99 (0,53 – 1,83)
OXC	99	1	1,0 %	0,36 (0,01 – 2,23)
PHE	38	1	2,6 %	0,95 (0,02 – 6,11)
VPA	263	28	10,6 %	4,18 (2,31 - 7,57)

CBZ : carbamazépine ; OXC : oxcarbazépine ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate

▪ **Croisement de registres danois (Moolgard Nielsen *et al.*, 2011)**

Moolgard Nielsen *et al.* (2011) ont mené une étude de cohorte sur l'ensemble des naissances vivantes survenues au Danemark entre 1996 et 2008. Les auteurs ont ensuite croisé ces données issues du registre danois des naissances avec la base de données des prescriptions et le registre national des patients. Sur la période d'étude, 837795 naissances vivantes ont été enregistrées, parmi lesquelles 1532 exposées au 1^{er} trimestre à un antiépileptique de nouvelle génération (lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, gabapentine et lévétiracétam). Les issues de grossesse des femmes enceintes exposées aux antiépileptiques ont été comparées aux 836263 grossesses non exposées aux antiépileptiques. Les auteurs ont ajusté les estimations de risque sur l'utilisation d'antiépileptiques d'« ancienne génération » au cours du 1^{er} trimestre et le diagnostic de l'épilepsie avant le 2nd trimestre. Aucune différence statistiquement significative n'est rapportée pour les 5 antiépileptiques étudiés.

A noter qu'aucune distinction n'est faite entre les expositions en mono- ou en polythérapie et que les taux de malformations obtenus pour les « anciens » antiépileptiques ne sont pas rapportés, ce qui limite l'interprétation de ces résultats.

Tableau 63 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en mono- et polythérapie et estimations de risque (d'après Moolgard Nielsen *et al.*, 2011)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en mono- et polythérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque ajustée* par rapport au groupe non traité
Gabapentin	59	1	1,7 %	0,53 (0,07 – 3,85)
LEV	58	0	0 %	Nc
LTG	1019	38	3,7 %	1,18 (0,83 – 1,68)
OXC	393	11	2,8 %	0,86 (0,46 – 1,59)
TOP	108	5	4,6 %	1,44 (0,58 – 3,58)

LEV : lévétiracétam ; LTG : lamotrigine ; nc : non calculable ; OXC : oxcarbazépine ; TOP : topiramate. * Les estimations de risque sont ajustées sur l'utilisation d'antiépileptique de l'ancienne génération au cours du 1^{er} trimestre et sur le diagnostic de l'épilepsie avant le 2nd trimestre.

▪ **Registre médical norvégien des naissances (Veiby et al., 2014)**

Veiby et al., (2009 ; 2014) ont publié deux études basées sur le registre médical norvégien des naissances incluant tous les accouchements (> 12 semaines de grossesse), respectivement sur les périodes 1999 – 2005 et 1999 – 2011. Seule l'étude la plus récente, qui consiste en une mise à jour des résultats de l'étude précédente est rapportée dans le présent rapport. Les données sont collectées par le médecin traitant et la sage-femme à l'accouchement. Sur la période d'étude (1999 – 2011), 777785 accouchements ont été enregistrés et 1577 avortements thérapeutiques (malformations/chromosomiques). Les issues de grossesse des femmes enceintes exposées aux antiépileptiques ont été comparées au groupe contrôle composé des enfants nés de mères non épileptiques (et donc non traitées par antiépileptique). Ont été étudiés les malformations majeures, le faible poids pour l'âge gestationnel et le périmètre crânien. Les estimations de risque sont ajustées sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme et les pathologies chroniques maternelles (autre que l'épilepsie).

Parmi la population exposée aux antiépileptiques pendant la grossesse (sans précision sur le trimestre) (n = 1989 femmes ; 2559 accouchements et 2600 enfants), les fréquences de malformations majeures et les estimations de risque relatives aux 14 antiépileptiques étudiés (lamotrigine, carbamazépine, valproate, lévétiracétam, clonazepam, oxcarbazépine, phénobarbital, gabapentine, phénytoïne, prégabaline, vigabatrine, éthosuximide, primidone, clonazépam), sont rapportées ci-après (Tableau 64). Il ressort un excès de risque statistiquement significatif pour le valproate par rapport au groupe contrôle non traité (avec une fréquence de 6,3 % versus 2,9 %). Une fréquence de malformations supérieure à la population générale (2-3 %) est rapportée pour le phénobarbital (7,4 %) et le topiramate (4,2 %).

Tableau 64 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Veiby et al., 2014)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie (ou mono- et polythérapie**)	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque ajustée* par rapport au groupe non épileptique non traité
CBZ	685	20	2,9 %	1,06 (0,68 – 1,66)
Clobazam	6**	0	0 %	nc
Clonazepam	113	2	1,8 %	0,65 (0,16 – 2,62)
Ethosuximide	12**	0	0 %	nc
Gabapentin	39**	0	0 %	nc
LTG	833	28	3,4 %	1,26 (0,87 – 1,84)
LEV	118	2	1,7 %	0,63 (0,16 – 2,55)
OXC	57	1	1,8 %	0,64 (0,10 – 4,61)
PB	27	2	7,4 %	2,75 (0,65 – 11,6)
PHE	37**	0	0 %	nc
Primidone	6**	0	0 %	nc
TOP	48	2	4,2 %	1,66 (0,40 – 6,85)
Vigabatrin	14**	0	0 %	nc
VPA	333	21	6,3 %	2,47 (1,58 – 3,84)

CBZ : carbamazépine ; IC : intervalle de confiance ; LEV : lévétiracétam ; LTG : lamotrigine ; nc : non calculable ; OXC : oxcarbazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; RR : risque relatif ; TOP : topiramate ; VPA : valproate. * Les estimations de risque sont ajustées sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme, la supplémentation en folate et les pathologies maternelles chroniques (autre que l'épilepsie). ** Monothérapie et polythérapie

S'agissant des types de malformations rapportées, un sur-risque statistiquement significatif par rapport au groupe contrôle non traité est rapporté pour :

- le valproate (en monothérapie) : hypospadias, anomalies circulatoires, génitales, musculo-squelettiques, cardiaques
- la carbamazépine (en monothérapie) : anomalies respiratoires.

Parmi la population exposée aux antiépileptiques (n = 1989 femmes ; 2559 accouchements et 2600 enfants), 90 femmes ont été exposées au topiramate pendant la grossesse. La population contrôle est composée de tous les 771412 enfants non exposés nés de mères non épileptiques. Parmi les antiépileptiques étudiés (lamotrigine, carbamazépine, valproate, lévétiracétam, clonazepam, oxcarbazépine, phénobarbital, gabapentine, phénytoïne, prégabaline, vigabatrine, éthosuximide, primidone, clobazam et autres), les effets sur les paramètres anthropométriques sont les plus marqués avec le topiramate :

- poids à la naissance inférieur (393 g en moyenne (259 g - 526 g) ; $p < 0,001$) ;
- taille à la naissance inférieure (2,2 cm en moyenne (1,6 cm – 2,9 cm) ; $p < 0,001$) ;
- périmètre crânien inférieur (1,5 cm en moyenne (1,1 cm – 1,9 cm) ; $p < 0,001$) ;

En ne considérant que les expositions au topiramate en monothérapie ($n = 48$) :

- SGA poids : 25 % *versus* 8,9 % soit ORa = 3,29 (1,70 – 6,39) ;
- SGA périmètre crânien : 14,9 % *versus* 2,4 % soit ORa = 7,21 (3,23 - 16,1) ;
- 2 malformations majeures (4,2 % ; ORa = 1,66 (0,40 – 6,85)).

Les enfants nés de mères épileptiques non traitées ont un risque faiblement accru de SGA poids : 10,3 % *versus* 8,9 % soit ORa = 1,15 (1,03 – 1,27), mais pas de différence du périmètre crânien.

[Olafsson et al., 1998](#). Cohorte rétrospective établie par croisement de registres Islandais, sur la période 1972 - 1990. Sur la période d'étude, le nombre de naissances vivantes a été de 82483 (81473 grossesses), parmi lesquelles 266 grossesses (177 femmes) survenues chez des femmes épileptiques et ayant donné lieu à 268 naissances vivantes. Parmi les 263 grossesses chez qui la prise d'antiépileptique est connue : 42 n'ont pas été traitées par antiépileptique ; 118 ont été traitées en monothérapie et 103 ont été traitées en polythérapie. Les estimations de risque ont été calculées sans distinguer les mono- et les polythérapies. Les femmes ayant été traitées par antiépileptique pendant la grossesse ont un risque accru de malformations congénitales (5,9 % ; SMR = 2,7 (1,4 – 4,5)), par comparaison à la population générale (registre des naissances islandais 1982 – 1990). *A contrario*, le risque n'est pas augmenté statistiquement par rapport à la population de femmes épileptiques non traitées par antiépileptiques (5,9 % *versus* 4,8 %). Les fréquences de malformations majeures et les estimations de risque par comparaison à la population générale pour chaque antiépileptique étudié sont rapportées dans le Tableau 65. Une augmentation statistiquement significative de risque est observée pour le phénobarbital, la phénytoïne et le sulthiame (en cumulant les expositions en mono- et polythérapie). Aucune estimation n'est fournie pour les antiépileptiques en monothérapie.

Tableau 65 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en mono- et polythérapie et estimations de risque (d'après Olafsson et al., 1998)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en mono- et polythérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque* par rapport à la population générale
Aucun	42	2	4,8 %	2,2 (0,3 – 8,0)
CBZ	84	1	1,2 %	0,5 (0,1 – 3,1)
Diazepam	2	1	50 %	25 (0,6 – 139,2)
PB	92	8	8,7 %	4,0 (1,7 – 7,9)
PHE	91	7	7,7 %	3,5 (1,4 – 7,2)
Primidone	31	2	6,5 %	2,9 (0,3 – 10,3)
Sulthiame	5	2	40 %	20,0 (2,4 – 72,2)
VPA	44	2	4,5 %	2,0 (0,2 – 7,2)

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate. * SMR : Standard morbidity ratio

▪ Données françaises de l'assurance maladie ([ANSM/ CNAM 2017](#))

Etude de cohorte de type « exposés/non exposés » réalisée à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). L'objectif principal était d'estimer le risque de malformations congénitales majeures associé à l'exposition à ces médicaments, selon l'indication (épilepsie ou troubles bipolaires), sur la période 2011 – 2015. En effet, depuis 2011, il est possible de relier dans le SNIIRAM les données entre la mère et son enfant, ce qui permet désormais d'analyser les effets indésirables des médicaments chez les enfants exposés *in utero*. Le second objectif de l'étude était d'estimer ce risque de malformations congénitales majeures par rapport à une exposition *in utero* aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires en France.

L'étude a porté sur les grossesses terminées entre le 1er janvier 2011 et le 31 mars 2015 par la naissance d'un enfant vivant ou d'un enfant mort-né ou par une interruption médicale de grossesse intervenue à partir de 22 semaines d'aménorrhée. Les grossesses ont été identifiées en fonction de leur issue à partir du PMSI. Le début de la grossesse a été daté en se basant sur la date de fin de grossesse et l'âge gestationnel renseignés dans le PMSI. Pour chaque traitement étudié, une grossesse a été

considérée exposée à ce traitement si celui-ci a été délivré à la femme en officine de ville au moins une fois dans le mois précédant la grossesse ou dans les 2 mois suivant la date de début de grossesse. En raison du codage de qualité insuffisante pour certaines malformations dans le PMSI, cette étude ne repose pas sur une liste exhaustive de malformations congénitales majeures comme celle de la liste EUROCAT. Au total, 26 malformations congénitales majeures de la liste EUROCAT identifiables à partir des informations disponibles dans le SNIRAM ont été sélectionnées. Au total, 1 897 359 grossesses, correspondant à 1 712 412 femmes, ont été retenues dans la cohorte étudiée. Cette étude retrouve un profil de risque tératogène spécifique de l'acide valproïque conforme aux données de la littérature, avec la mise en évidence d'un risque majeur associé à l'exposition *in utero* pour de nombreuses malformations et un risque de malformation congénitale majeure globalement quadruplé par rapport à l'absence d'exposition ou à l'exposition à la lamotrigine. De plus, elle met en évidence une situation contrastée selon le contexte pathologique maternel de prescription de l'acide valproïque qui résulte probablement d'un niveau d'exposition moindre parmi les femmes enceintes traitées par l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires que dans l'indication épilepsie. Sur la base de ces résultats et d'un certain nombre d'hypothèses sur les évolutions temporelles du nombre de grossesses exposées et de naissances vivantes, le nombre total d'enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque atteints d'au moins une malformation congénitale majeure en France sur l'ensemble de la période depuis la commercialisation de l'acide valproïque (1967 à 2016) se situerait dans une fourchette entre 2 150 et 4 100. Pour les autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires, le risque de malformation congénitale majeure apparaît beaucoup moins marqué, avec des différences en fonction des substances. Les nouvelles associations observées dans cette étude concernant la lamotrigine, la prégabaline, le clonazepam, la rispéridone et la quétiapine doivent être interprétées avec prudence et devront faire l'objet de recherches complémentaires puisqu'elles n'ont pas été évoquées à ce jour dans les études publiées.

Tableau 66 : Résumé des taux de malformations majeurs rapportés pour les antiépileptiques en monothérapie (sauf si indiqué par **) dans les registres

	VPA	CBZ	LTG	PHE	PB	LEV	OXC	TOP	Contrôles	
									Non épileptique	Epileptique non traité
Registres antiépileptiques et grossesse										
EURAP (Tomson <i>et al.</i> , 2018) – T1	10,3 % (142/1381)	5,5 % (107/1957)	2,9 % (74/2514)	6,4 % (8/125)	6,5 % (19/294)	2,8 % (17/599)	3,0 % (10/333)	3,9 % (6/152)	/	/
NAAED (Hernandez-Diaz <i>et al.</i> , 2012) – T1	9,3 % (30/323)	3,0 % (31/1033)	2,0 % (1,4-2,8) (31/1562)	2,9 % (12/416)	5,5 % (11/199)	2,4 % (11/450)	2,2 % (4/182)	4,2 % (15/359)	1,1 % (5/442)	/
UK <i>epilepsy and Pregnancy registry</i> (Campbell <i>et al.</i> , 2014 ; Morrow <i>et al.</i> , 2006) - T1	6,7 % (82/1220)	2,6 % (43/1657)	2,3 % (1,8-3,1) (49/2098)	3,7 % (3/82)	/	0 % (0/22)	/	7,1 % (2/28)	/	2,4 % (13/541)
Australian <i>Pregnancy Registry</i> (Vajda <i>et al.</i> , 2014) - T1	13,8 % (35/253)	5,5 % (19/346)	4,6 % (NC) (14/307)	2,4 % (1/41)	0 % (0/4)*	2,4 % (2/82)	5,9 % (1/17)	2,4 % (1/42)	/	3,3 % (5/153)
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 % (NC) (28/833)	0 %** (0/37)**	7,4 % (2/27)	1,7 % (2/118)	1,8 % (1/57)	4,2 % (2/48)	2,9 % (22371/ 771412)†	2,8 % (106/ 3773)†
Registre danois des naissances (Molgaard-Nielsen <i>et al.</i> , 2011) - T1	/	/	3,7 %** (NC) (38/1019)**	/	/	0 %** (0/58)**	2,8 %** (11/393)**	4,6 %** (5/108)**	2,4 % (19911/ 836263)	/
Registre finlandais des naissances (Artama <i>et al.</i> , 2005) - T1	10,6 % (28/263)	2,7 % (22/805)	/	2,6 % (1/38)	/	/	1,0 % (1/99)	/	/	2,8 % (26/939)
Registre suédois des naissances (Wide <i>et al.</i> , 2004) – Début de grossesse	9,7 % (26/268)	4,0 % (28/703)	4,4 % (NC) (4/90)	6,8 % (7/103)	14,2 % (1/7)	/	0 % (0/4)	0 % (0/1)	2,1 %††	/
Registre médical islandais des naissances (Olafsson <i>et al.</i> , 1998) - np	4,5 %** (2/44)**	1,2 %** (1/84)**	/	7,7 %** (7/91)**	8,7 %** (8/92)**	/	/	/	2,2 %	4,8 % (2/42)
Données Françaises de l'Assurance maladie (ANSM/CNAM 2017) (26 malformations majeures)- T1	4,44% dans indication épilepsie (41/924), 2,23 % dans l'indication troubles bipolaires (16/719).	1,23% 6/467	1,36% 40/2950	/	2,5% (2/80)	1,01% (6/594)	0,71% (1/140)	2,3% (12/521)	0,99% (18 620/ 1 883 556)	

*Phénobarbitone et primidone ; ** Mono- et polythérapie ; † : non mentionné par les auteurs, retrouvé à partir des données fournies dans la publication ; †† d'après Tomson *et al.*, 2015 ; **np** : non précisé ; **T1** : exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse.

Tableau 67 : Résumé des taux de certains types de malformations observés pour les antiépileptiques dans les registres

	Cardiovasculaires					Fentes orales					Hypospadias					AFTN				
	VPA	CBZ	LTG	TOP	PB	VPA	CBZ	LTG	TOP	PB	VPA	CBZ	LTG	TOP	PB	VPA	CBZ	LTG	TOP	PB
Wide <i>et al.</i> , 2004	7/268 (2,61 %)	7/703 (1,0 %)	/	/	/	4/268 (1,49 %)	1/703 (0,14 %)	/	/	/	7/268 (2,61 %)	3/103 (0,43 %)	/	/	/	2/268 (0,75 %)	1/703 (0,14 %)	/	/	/
Artama <i>et al.</i> , 2005		3/805 (0,37 %)					/					/					/			
Veiby <i>et al.</i> , 2014	/	/	/	/	/	0/333 (0 %)	1/685 (0,15 %)	1/833 (0,12 %)	/	/	4/333 (1,2 %)	2/685 (0,29 %)	4/833 (0,48 %)	/	/	/	/	/	/	/
EURAP	34/1381 (2,5 %)	28/1957 (1,4%)	15/2514 (0,60 %)	3/152 (2,0 %)	8/294 (2,7 %)	6/1381 (0,43 %)	2/1957 (0,10 %)	3/2514 (0,12 %)	0/152	1/294 (0,12 %)	22/1381 (1,6 %)	10/1957 (0,51 %)	6/2514 (0,24 %)	1/152 (0,66 %)	1/294 (0,34 %)	16/1381 (1,2 %)	7/1957 (0,36 %)	1/2514 (0,04 %)	0/152	2/294 (0,68 %)
NAAED	8/323 (2,5 %)	3/1033 (0,29 %)	3/1562 (0,19 %)		5/199 (2,5 %)	4/323 (1,2 %)	5/1033 (0,48 %)	7/1562 (0,45%)		4/199 (2,0 %)	5/323 (3,1 %)	1/1033 (0,19 %)	0/1562 (0 %)		1/199 (0,97 %)	4/323 (1,2 %)	3/1033 (0,29 %)	2/1562 (0,13%)		0/199 (0 %)
UKEPR	14/1220 (1,1 %)	14/1657 (0,8 %)	9/2098 (0,4%)			13/1220 (1,1 %)	4/1657 (0,2 %)	2/2098 (0,1%)			15/1220 (1,2 %)	5/1657 (0,3 %)	10/2098 (0,5%)			13/1220 (1,1 %)	4/1657 (0,2 %)	2/2098 (0,1%)		
Cunnington <i>et al.</i> , 2011 (LTG registry)	/	/	11/ 1558 (0,71 %)	/	/	/	/	2/ 1558 (0,13 %)	/	/	/	/	2/ 1558 (0,13 %)	/	/	/	/	3/ 1558 (0,17 %)	/	/

1.2 Etudes prospectives

Shapiro *et al.*, 1976. Etude de cohorte basée sur les données du projet coopératif périnatal « *Collaborative perinatal project* » conduit aux États-Unis et portant sur 50 282 couples mères/enfants. Sont exclues les grossesses multiples, les grossesses terminées avant la 20^{ième} semaine de grossesse et les femmes ayant contracté la rubéole au cours de leur grossesse. L'étude est composée de 305 mères épileptiques et 396 pères épileptiques. Chez les enfants nés de mères exposées quotidiennement à la phénytoïne au cours du 1^{ier} trimestre, il est rapporté un taux de malformations majeures de 4,9 % (5/102), tandis que le taux est de 2,7 % (1373/49977) chez les enfants nés de mères non épileptiques. S'agissant des malformations non majeures, les auteurs rapportent une fréquence plus importante chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne par rapport aux enfants nés des autres mères épileptiques (2,5 %) ou de mères non épileptiques (1842/49977 ; 3,7 %). S'agissant du phénobarbital, 170 femmes ont été exposées au 1^{ier} trimestre (75 mères épileptiques et 95 mères non épileptiques). Les auteurs ne rapportent pas de différence du taux de malformations (majeures et autres) selon l'indication (9,3 % (7/75) *versus* 5,3 % (5/95)). Les auteurs ne précisent pas le taux de malformations majeures et ne réalisent pas d'analyse statistique par rapport au groupe non épileptique. Parmi les 26 femmes traitées par primidone seule, 2 cas de malformations majeures sont rapportées (microcéphalie, coarctation de l'aorte), soit 8 %.

Tableau 68 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Shapiro *et al.*, 1976)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures		Toutes malformations (majeures et autres)	
		n	%	n	%
PB	170	/	/	12	7,1 %
PHE	102	5	4,9 %	12	11,8 %
Primidone	26	2	8 %	/	/

PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne

Rating *et al.*, 1982. Etude de prospective conduite à partir de 1976 chez des mères épileptiques traitées par antiépileptique ou ayant arrêté leur traitement avant la grossesse ou chez des enfants nés de pères traités par antiépileptiques. La population cible a été principalement recrutée dans 5 cliniques Berlinoises et pour chaque mère, un contrôle apparié sur le statut socio-économique maternel, l'âge maternel, la parité, le lieu de naissance et le tabagisme a été sélectionné. Les enfants ont été examinés à la naissance et au 4^{ième} jour de vie. Parmi les femmes épileptiques, 14 ont reçu de la primidone (8 seule et 6 en association avec d'autres antiépileptiques). Parmi les 8 enfants exposés *in utero* à la primidone seule, un cas de communication interventriculaire (mais l'exposition a eu lieu en fin de grossesse) et un cas d'anomalie cutanée sont rapportés. Parmi ces 8 enfants, une dysmorphie faciale est observée chez 5 d'entre eux (1 sévère, 2 modérées et 2 légères). Parmi les 13 enfants examinés à l'âge de 5 mois ou plus, 5 présentent une microcéphalie et 8 ont un périmètre crânien inférieur au 10^{ième} percentile.

Wladimiroff *et al.*, 1988. Etude prospective décrivant les issues de 138 grossesses exposées aux antiépileptiques, survenues entre 1982 et 1987. Les fréquences de malformations observées, suivant le type d'antiépileptique utilisé en monothérapie sont rapportées dans le tableau suivant.

Tableau 69 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Wladimiroff *et al.*, 1988)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %
Diazepam	2	0	0 %
CBZ	45	2	4,4 %
PB	17	1	5,9 %
PHE	27	2	7,4 %
VPA	33	2	6,1 %

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate.

Battino *et al.*, 1992 et Canger *et al.*, 1999 ont publié les résultats d'une étude prospective conduite chez des patientes épileptiques, respectivement sur les périodes 1977-1989 et 1977-1996. L'étude publiée en 1999 consistant en une mise à jour des résultats de l'étude de 1992, c'est donc l'étude la plus complète qui sera principalement détaillée dans le présent rapport. L'étude inclut 517 patientes épileptiques, ayant donné lieu à 628 grossesses. Seules les premières grossesses de chacune des 517 femmes ont été intégrées à l'analyse. Les grossesses ayant conduit à des avortements (38 avortements spontanés, 20 avortements volontaires) et pour lesquelles des données sont manquantes (n = 7) ont été exclues de l'analyse. L'étude inclut finalement 452 grossesses, parmi lesquelles 25 non exposées aux antiépileptiques, 313 exposées à un antiépileptique en monothérapie et 114 exposées en polythérapie. Ont été considérées séparément les malformations définies comme « sévères » par les auteurs, les malformations définies comme « déformations » (ie dislocation de la hanche, pied bot et arthrogrypose) et les malformations « légères ».

Parmi les 452 grossesses analysées, 32 cas de malformations majeures (24 définies comme sévères et 8 définies comme déformations) et 10 malformations « légères » ont été observées. Les fréquences des malformations majeures par type d'antiépileptique utilisé en monothérapie sont résumées dans le Tableau 70.

Les auteurs rapportent un taux de malformations structurales statistiquement supérieur chez les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie par comparaison à l'ensemble des grossesses exposées aux autres antiépileptiques en monothérapie ($p < 0,02$), ou au phénobarbital ($p < 0,00003$).

Tableau 70 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Battino *et al.*, 1992 et Canger *et al.*, 1999)

Antiépileptique	Canger <i>et al.</i> , 1999			Battino <i>et al.</i> , 1992
	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures* (n)	Malformations majeures %	Malformations majeures %
Aucun	25	0	0 %	0 %
Barbesaclone	1	1	100 %	/
CBZ	113	11	9,7 %	9,8 %
Clonazepam	6	0	0 %	/
PB	83	3	3,6 %	5,0 %
PHE	31	2	6,5 %	11,1 %
Primidone	35	2	5,7 %	12,9 %
VPA	44	7	15,9 %	22,7 %

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate. * sont regroupées toutes les malformations majeures (malformations définies par les auteurs comme « sévères » et « déformations »)

Les enfants ayant été exposés *in utero* aux barbituriques, à la carbamazépine ou au valproate, sont plus susceptibles de présenter, respectivement, des malformations cardiaques, des malformations gastro-intestinales ou des anomalies de fermeture du tube neural.

Une dose dépendance est seulement rapportée pour le valproate puisque les mères d'enfants malformés exposés *in utero* au valproate ont un taux plasmatique de valproate au 1^{er} trimestre supérieur à ceux des mères d'enfants non malformés exposés *in utero* au valproate. Cette différence n'a pas été observée pour le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne et la carbamazépine.

Enfin les auteurs précisent que les issues de grossesses n'apparaissent pas être liées à l'âge maternelle, la parité, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'année de naissance, le type d'épilepsie, la fréquence de convulsions pendant la grossesse ou le sexe du nouveau-né. *A contrario*, un antécédent familial de malformations semble être associé à une augmentation de malformations sévères.

Oguni *et al.*, 1992. Etude prospective visant à comparer les issues de 115 grossesses survenues entre 1982 et 1989 aux issues de 119 grossesses survenues entre 1971 et 1984, chez des femmes épileptiques recrutées dans le même institut (Canada). Globalement, les auteurs rapportent une diminution statistiquement significative de la fréquence de malformations pour la période 1982 – 1989 (8,8 %) *versus* 1971 – 1984 (24,1 %). Sur la période 1982-1989, les auteurs observent une modification des prescriptions, avec une part plus importante de monothérapie, une diminution du nombre moyen

d'antiépileptique utilisé, une diminution de la prescription de phénytoïne, phénobarbital et primidone, et au contraire une augmentation de la prescription de carbamazépine et valproate. Les fréquences de malformations observées, suivant le type d'antiépileptique utilisé en monothérapie sont rapportées ci-dessous (Tableau 71). Les auteurs rapportent une dose dépendance pour le valproate (en monothérapie) puisque les concentrations plasmatiques de valproate sont statistiquement supérieures chez les mères ayant eu un enfant présentant une malformation, par comparaison aux mères ayant eu un enfant sans malformation ($80 \pm 26 \mu\text{g/ml}$ versus $49 \pm 23 \mu\text{g/ml}$; $p < 0,05$).

Tableau 71 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Oguni *et al.*, 1992)

Antiépileptique	1971 - 1984		1982 - 1989		Total
	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %
CBZ	8	2	24	3	16 %
PB	7	2	3	0	20 %
PHE	24	6	20	0	14 %
VPA	3	1	12	3	27 %

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate

Gladstone *et al.*, 1992 ont mené une étude prospective chez les femmes enceintes traitées par épileptiques s'étant renseigné auprès du programme Motherisk, à Totonto, entre 1985 et 1989. L'étude est constituée de 23 femmes traitées par carbamazépine au 1^{er} trimestre (15 en monothérapie et 8 en polythérapie), de 21 femmes traitées par phénytoïne au 1^{er} trimestre (16 en monothérapie et 5 en polythérapie), et de femmes sans traitement. Les auteurs ne rapportent pas de différence entre les femmes traitées ou non, en ce qui concerne le taux de prématurité, d'avortements spontanés et d'avortements volontaires. Parmi les 15 expositions à la carbamazépine en monothérapie, 1 cas de malformation est rapporté (myéloméningocèle, hydrocéphalie, pneumothorax, pied bot et dislocation de la hanche). Parmi les 16 expositions à la phénytoïne en monothérapie, 3 enfants présentent les caractéristiques d'un syndrome fœtal à l'hydantoïne (hypoplasie des ongles, voûte nasale plate ou absence de phalange distale à l'index), un enfant a développé une hémorragie sévère à la naissance et un enfant présente un retard développemental (à 2,5 ans). Les auteurs n'observent pas de différence entre les groupes carbamazépine et phénytoïne en termes de malformations majeures.

Kaneko *et al.*, 1993. Etude prospective japonaise ayant recruté 354 enfants nés de femmes épileptiques, toutes traitées par antiépileptiques pendant la grossesse, parmi lesquels 36 cas de malformations congénitales sont rapportés (soit 10,1 %). Les incidences de malformations observées, suivant le type d'antiépileptique utilisé en monothérapie sont rapportées ci-dessous (Tableau 72). Trois cas de spina bifida sont rapportés parmi les 36 malformations observées, un survenu chez un enfant exposé *in utero* au valproate en monothérapie et 2 survenus chez des enfants exposés en polythérapie (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital dans un cas et carbamazépine, phénytoïne, primidone et phénéturide dans le second cas). Les auteurs rapportent une incidence de spina bifida de 1,64 % pour le valproate et 1,65 % pour la carbamazépine, en ne distinguant pas les mono- et polythérapies.

Tableau 72 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Kaneko *et al.*, 1993)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %
CBZ	46	3	6,5%
Méthylphénobarbital	3	1	33%
PB	14	0	0%
PHE	44	1	2,3%
Primidone	5	0	0%
VPA	40	4	10%

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate

Waters *et al.*, 1994 ont conduit une étude prospective afin de comparer les issues de grossesses de femmes épileptiques ($n = 174$) à celle de femmes non épileptiques ($n = 355$), survenues entre 1987 et 1990. Les femmes ayant des conduites addictives (drogues ou alcool) ont été exclues de l'analyse. Parmi les 174 grossesses survenues chez des femmes épileptiques, 15 femmes n'ont pas été traitées

par antiépileptique (0 cas de malformation rapporté). Parmi les 159 femmes épileptiques traitées, 17 issues anormales (malformations majeures, mineures et décès) ont été rapportées (10,7 %) *versus* 12 (3,4 %) dans la population contrôle. La fréquence d'issues anormales chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital en monothérapie est statistiquement supérieure à celle observée dans la population contrôle, ce qui n'est pas observé chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ou à la phénytoïne (en monothérapie). A noter que les effectifs de cette étude sont très faibles.

Tableau 73 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Waters *et al.*, 1994)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures, mineures, décès (n)	Malformations majeures, mineures, décès %	Estimation de risque (malformations majeures, mineures, décès) par rapport au groupe non épileptique
CBZ	33	1	3 %	P = 0,69
PB	21	5	23,8 %	P = 0,001
PHE	28	3	10,7 %	P = 0,09

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne

Samren *et al.*, 1997 ont poolé et ré-analysé les résultats de 5 études prospectives européennes. Il s'agit de 2 études allemandes (Koch *et al.*, 1992 et Kleppel *et al.*, 1986 puis 1988), une finlandaise (Hiilesmaa *et al.* 1982) et deux des Pays Bas (Omtzigt *et al.* 1992 et Lindhout *et al.* 1984). Ces études compilent 1379 enfants (pour 896 femmes entre 1971-1990), 1221 exposés à des antiépileptiques et 158 non exposés (qui proviennent des 2 études allemandes). Les issues de grossesses des patientes exposées aux antiépileptiques sont comparées à celles de femmes non épileptiques.

Pour chaque antiépileptique, les issues de grossesses recueillies dans ces 5 études (soit 1221 grossesses exposées) ont été comparées aux issues de grossesses obtenues avec l'antiépileptique ayant le plus faible taux de malformations, à savoir la phénytoïne (Tableau 74). Une augmentation statistiquement significativement est rapportée pour la carbamazépine en monothérapie (en ajustant sur le centre), le valproate en monothérapie (en ajustant sur le centre) et les associations phénobarbital/éthosuximide (RR = 9,8 (1,4 - 67,3) ainsi que phénytoïne + phénobarbital + carbamazépine + valproate (RR = 11 (2,1 - 57,6)).

Tableau 74 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Samren *et al.*, 1997)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque ajustée par rapport au groupe épileptique traité par phénytoïne
CBZ	280	22	8 %	1,2 (0,5 – 2,7) [†] 2,8 (1,1 – 7,3)^{††}
Ethosuximide	13	1	8 %	0,6 (0,1 – 6,8) [†]
PB	48	5	10 %	1,9 (0,5 – 6,9) [†] 4,2 (1,0 – 18,6) ^{††}
PHE	141	9	6 %	Référence
Primidone	43	4	9 %	1,0 (0,3 – 4,0) [†]
VPA	184	16	9 %	1,5 (0,6 – 4,0) [†] 3,7 (1,2-11,8)^{††}

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate. [†]Les estimations de risque sont ajustées sur le type d'épilepsie. ^{††} Les estimations de risque sont ajustées sur le centre de recueil.

En comparant, à partir des 2 études allemandes, les 192 grossesses exposées aux 158 grossesses contrôles non épileptiques appariés, une augmentation du risque malformatif majeur est observée dans le groupe exposé (RR = 2,3 (1,2 – 4,7)). L'augmentation est particulièrement élevée pour les expositions au valproate (RR = 4,9 (1,6 – 15,0)) et à la carbamazépine (RR = 4,9 (1,3 – 18,0)) en monothérapie, tandis que le risque n'est pas statistiquement différent pour les 3 autres substances étudiées en monothérapie (phénobarbital, phénytoïne et primidone).

Une relation dose-effet est mise en évidence pour le valproate. Une tendance à une dose-dépendance est observée pour le phénobarbital, sans que celle-ci n'atteigne la significativité statistique.

[Kaneko et al., 1999](#). Etude prospective multicentrique (Japon, Italie et Canada) compilant 983 naissances de mères épileptiques recrutées entre 1978 et 1991. Il convient de noter qu'au de la période d'étude, couvrant celle de l'étude [Kaneko et al., 1988](#), il est fort probable que les résultats de cette dernière soient inclus dans l'étude de [Kaneko et al., 1999](#), ainsi seule cette étude est considérée dans le présent rapport. Le recrutement a permis d'intégrer 1072 patientes à l'étude, parmi lesquelles 89 ont été exclues (54 par manque de données ; 19 pour cause d'avortements spontanés et 16 pour avortements volontaires). Ainsi l'étude a porté sur 983 grossesses, parmi lesquelles 98 non exposées aux antiépileptiques, 500 exposées en monothérapie et 385 exposées en polythérapie. Le risque malformatif sans exposition s'inscrit à 3,1% (3/98) *versus* 9% pour les grossesses exposées à un(des) antiépileptique(s) (80/885).

Les incidences de malformations observées en monothérapie sont rapportées ci-dessous (Tableau 75). Aucune différence statistiquement significative n'est constatée entre les incidences de malformations des différents antiépileptiques. *A contrario*, une augmentation statistiquement significative de risque est observée avec le valproate (OR = 4,0 ; p = 0,039) et la primidone (OR = 5,3 ; p = 0,029), par rapport à des enfants nés de mères épileptiques non traitées. Une relation dose-effet est mise en évidence pour le valproate (monothérapie), mais pas pour les autres antiépileptiques en monothérapie (phénytoïne, phénobarbital, primidone et carbamazépine).

S'agissant des types de malformations, les auteurs mettent en exergue une association statistiquement significative entre l'exposition *in utero* à la primidone et les hernies inguinales.

Tableau 75 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Kaneko et al., 1999)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque par rapport au groupe épileptique non traité
Aucun	98	3	3,1 %	Référence
CBZ	158	9	5,7 %	1,9 (p > 0,05)
PB	79	4	5,1 %	1,7 (p > 0,05)
PHE	132	12	9,1 %	3,2 (p > 0,05)
Primidone	35	5	14,3 %	5,3 (p = 0,029)
VPA	81	9	11,1 %	4,0 (p = 0,039)

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate.

Parmi les facteurs de risque étudiés (présence de malformations dans la fratrie, type d'épilepsie, type de crises convulsives, la survenue de convulsions pendant le 1^{er} trimestre de grossesse, la fréquence des convulsions pendant la grossesse), seule la présence de malformations dans la fratrie est significativement associée avec un excès de risque de malformation.

[Hvas et al., 2000](#). Cohorte prospective constituée de 193 grossesses non gémellaires survenues chez 145 femmes épileptiques ayant consulté pour leur grossesse à l'hôpital d'Aarhus (Danemark) entre 1989 et 1997. Les informations relatives au traitement ont été recueillies par le biais d'un questionnaire complété par les patientes. Parmi les 193 grossesses incluses, 87 ont été exposées à au moins un antiépileptique au 1^{er} trimestre (73 en monothérapie et 14 en polythérapie) et 106 n'ont pas été exposées à un antiépileptique. Parmi les 87 grossesses exposées, 4 malformations ont été observées : 2 avec une exposition à la carbamazépine (en monothérapie) et 2 avec une exposition au valproate (en monothérapie) (Tableau 76). Sont rapportées 280 cas de malformations parmi le groupe contrôle constitué de 24094 femmes non épileptiques non exposées.

Tableau 76 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Hvas *et al.*, 2000)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %
Aucun	106	0	0 %
CBZ	37	2	5,4 %
Clobazam	1	0	0 %
Clonazepam	15	0	0 %
Oxcarbazépine	7	0	0 %
PHE	1	0	0 %
VPA	12	2	16,7 %

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate.

Holmes *et al.*, 2001 ont conduit une étude sur la période 1986 – 1993, dans 5 maternités autour de Boston. Les femmes ont été recrutées dans les salles d'accouchement. Sont exclues les femmes ne parlant pas anglais, ayant une grossesse multiple, ayant d'autres facteurs de risque de tératogénicité (comme le diabète de type 1 mellitus). Les résultats des examens pédiatriques (taille, poids, périmètre crânien, malformations) des femmes n'ayant pas accepté de participer à l'étude ont été examinés. Pour chaque enfant recruté, un enfant contrôle a été sélectionné aléatoirement parmi les 10 enfants les plus proches en termes de date de naissance. Les enfants inclus à l'étude ont été vus par un médecin (en aveugle pour 93 % d'entre eux). Parmi les 128049 femmes ayant accouché au cours de la période d'étude, ont été recrutés :

- 223 enfants nés de mères ayant pris un antiépileptique en monothérapie pendant leur grossesse (taux de refus de participation : 17%), parmi lesquels :
 - . 87 exposés à la phénytoïne ;
 - . 64 exposés au phénobarbital ;
 - . 58 exposés à la carbamazépine ;
 - . 6 exposés à l'acide valproïque ;
 - . 6 exposés au clonazépam ; 1 au diazépam et 1 au lorazépam.
- 93 enfants nés de mères ayant pris plusieurs antiépileptiques pendant leur grossesse (polythérapie ou switch) ;
- 98 enfants nés de mères ayant des antécédents de crises, n'ayant pas pris d'antiépileptique au cours de leur grossesse (taux de refus de participation : 34%) ;
- 508 enfants nés de mères sans antécédent de crises et n'ayant pas pris d'antiépileptique au cours de leur grossesse (taux de refus de participation : 48% ; groupe contrôle).

Les estimations de risque ont été ajustées sur le tabagisme, l'alcool, l'abus de substances et la sévérité des crises. Aucune différence n'est constatée entre les enfants nés de mères ayant des antécédents de crises, mais n'ayant pas pris d'antiépileptique au cours de leur grossesse et le groupe contrôle (pas d'antécédents de crises et pas d'exposition aux antiépileptiques).

Aucune augmentation statistiquement significative de risque de malformations majeures n'est rapportée chez les enfants exposés *in utero* en monothérapie au phénobarbital, à la carbamazépine ou à la phénytoïne (

Tableau 77). Néanmoins, en regroupant les troubles suivants : malformations majeures, microcéphalie, retard de croissance, hypoplasie de la partie moyenne du visage, hypoplasie des doigts, une augmentation statistiquement significative de risque est rapportée chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital (ORa = 3,9 (1,4 – 10,9)) et à la phénytoïne (ORa = 2,8 (1,1 – 8,8)).

Aucune différence n'a été constatée entre les enfants « contrôle » selon si la mère a accepté ou non de participer à l'étude. *A contrario*, des différences (mais non statistiquement significatives) ont été notées chez les enfants exposés aux antiépileptiques, selon si la mère a accepté ou non de participer à l'étude (par ex., concernant les malformations 1,8 % *versus* 5,7 % ; p = 0,10).

Tableau 77 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Holmes *et al.*, 2001)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque ajustée* par rapport au groupe non épileptique non traité
CBZ	58	3	5,2 %	3,0 (0,6 – 16)
PB	64	3	4,7 %	2,7 (0,6 – 16,4)
PHE	87	3	3,4 %	1,9 (0,3 – 9,2)

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne. * Les estimations de risque ont été ajustées sur le tabagisme, l'alcool, l'abus de substances et la sévérité des crises.

[Kaaja *et al.*, 2003](#). Cohorte prospective constituée de femmes épileptiques suivies à la maternité d'Helsinki entre 1980 et 1988. L'étude inclut 979 enfants (970 grossesses) nés de 641 femmes épileptiques, parmi lesquels 740 enfants exposés *in utero* à un antiépileptique au 1^{er} trimestre de grossesse (dont 594 exposés en monothérapie). Ces enfants sont comparés au groupe témoin constitué des enfants nés de mères épileptiques non traitées (n = 239).

La fréquence de malformations majeures est significativement plus élevée chez les enfants de mères épileptiques traitées (3,8 %) *versus* les enfants nés de mères épileptiques non traitées (0,8 %) ou nés dans la région dans les années 1980 (n = 9000 ; 0,96 %). Le risque de malformations majeures augmente significativement avec le nombre d'anticonvulsivants. La régression logistique retrouve que l'existence d'une malformation est liée de façon indépendante au niveau de scolarité maternel, à l'exposition au valproate (mono- et polythérapie ; ORa = 4,1 (1,6 – 10,5)), à la carbamazépine (mono- et polythérapie ; ORa = 2,5 (1,0 – 6,0)) et à l'oxcarbazépine (mono- et polythérapie ; ORa = 10,8 (1,1 – 106,2)) et à des concentrations sériques en folates basses (ORa = 5,6 (1,2 – 25,8)). Le risque de malformations majeures n'est pas augmenté avec le phénobarbital (mono- et polythérapie ; ORa = 1,7 (0,3 – 7,9)) et la phénytoïne (mono- et polythérapie ; ORa = 1,7 (0,6 – 4,6)). Les convulsions au 1^{er} trimestre ne sont pas significativement associées à un risque de malformation majeure. Les auteurs ne rapportent pas d'effet dose, quel que soit l'antiépileptique (que ce soit en termes de posologie journalière ou de concentrations sériques).

Tableau 78 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Kaaja *et al.*, 2003)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque ajustée* (mono- et polythérapie) par rapport au groupe épileptique non traité
Aucun	239	2	0,8 %	Référence
CBZ	363	10	2,8 %	2,5 (1,0 – 6,0)**
Clonazépan	13	0	0 %	1,0 (0,2 – 4,4)**
Ethosuximide	2	0	0 %	Nr
Oxcarbazépine	9	1	11,1 %	10,8 (1,1 – 106,2)
PB	5	0	0 %	1,7 (0,3 – 7,9)**
PHE	124	3	2,4 %	1,7 (0,6 – 4,6)**
Primidone	6	1	16,7 %	1,8 (0,1 – 24,2)**
VPA	61	4	6,6 %	4,1 (1,6 – 10,5)**

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate. Nc : non rapporté. * Ajustement sur la consommation maternelle d'alcool, le niveau de scolarité maternelle, la parité, le tabagisme, les convulsions au 1^{er} trimestre de grossesse, l'utilisation d'antiépileptique et le niveau de folate. ** Estimation de risque pour les mono- et polythérapies.

[Sabers *et al.*, 2004](#). Etude prospective danoise incluant 147 femmes enceintes épileptiques, recrutées par des neurologues entre 1996 et 2000. Parmi celles-ci, 138 sont traitées par antiépileptiques, dont 109 en monothérapie. Les auteurs ne distinguent pas les expositions en mono- et polythérapies : lamotrigine (n = 51), oxcarbazépine (n = 37), valproate (n = 30), carbamazépine (n = 18), clonazépan (n = 13) et vigabatrin (n = 10). L'examen des nouveau-nés a été pratiqué par un pédiatre dans les 5

premiers jours de vie. Les issues de grossesses sont les suivantes : 10 avortements spontanés, 1 grossesse extra-utérine, 1 mort fœtale (à 28 semaines de grossesse en raison d'une infection intra-utérine, suite à une amniocentèse) et 137 naissances vivantes (2 naissances gémellaires). Les auteurs rapportent 4 cas de malformations chez les enfants nés vivants, soit 2,9 % (1,1 – 8,2) sur l'ensemble de la population et 3,1 % (1,2 – 8,8) chez les enfants nés de mères traitées. Les malformations sont observées chez 2 enfants dont la mère a été traitée par valproate en monothérapie (malformations multiples), chez un enfant né de mère traitée par oxcarbazépine en monothérapie et chez un enfant exposé *in utero* à l'oxcarbazépine et la lamotrigine.

Tableau 79 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Sabers *et al.*, 2004)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en mono et polythérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %
CBZ	18	0	0 %
Clonazepam	13	0	0 %
LTG	51	1	2 %
OXC	37	2	5%
Vigabatrin	10	0	0%
VPA	30	2	7%

CBZ : carbamazépine ; LTG : lamotrigine ; OXC : oxcarbazépine ; VPA : valproate.

Eroglu *et al.*, 2008. Etude prospective incluant 84 femmes enceintes épileptiques traitées par antiépileptiques, recrutées entre 1996 et 2006 au sein d'un hôpital Turque. Tous les enfants sont examinés à la naissance par un pédiatre et lorsqu'une malformation est suspectée un examen clinique approfondi est réalisé. Toutes les patientes ont reçu une supplémentation en acide folique (5 mg/jour). Parmi les 84 grossesses, 4 n'ont pas été menées à leur terme (avortements pour raison personnelle) et 8 cas de malformations congénitales ont été décrits parmi les 80 naissances (10 %). Les fréquences de malformations observées par type d'antiépileptique utilisé en monothérapie sont rapportées dans le Tableau 84.

Tableau 80 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Eroglu *et al.*, 2008)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %
CBZ	46	3	7 %
PB	5	1	20%
PHE	14	2	14%
VPA	15	2	13%

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate.

Cassina *et al.*, 2013. Etude de cohorte prospective composée de 3 cohortes de femmes enceintes : i) 385 femmes épileptiques traitées avec des antiépileptiques (au 1^o trimestre de grossesse) ; ii) 310 femmes non épileptiques traitées avec des antiépileptiques et iii) 867 femmes non épileptiques non traitées avec des antiépileptiques (groupe contrôle) (Tableau 81). Ont été incluses à l'étude les femmes ayant appelé un centre italien d'information sur les composés tératogènes entre 2000 et 2008. Les 2 sous-groupes de femmes épileptiques ont été comparés (traitées *versus* non traitées), puis l'ensemble des femmes épileptiques ont été comparées au groupe contrôle (femmes non épileptiques non traitées avec des antiépileptiques et ayant appelé un centre au sujet d'une substance non tératogène). Les anomalies génétiques ou chromosomiques ont été exclues. Les estimations de risque ont été ajustées sur la consommation maternelle d'alcool et de tabac pendant la grossesse.

Le taux de malformations chez les femmes traitées par antiépileptiques (qu'elles soient ou non épileptiques) est supérieur au taux observé dans la population contrôle. Une augmentation statistiquement significative de risque de malformations est rapportée chez les femmes épileptiques

traitées *versus* le groupe contrôle (7,7 % (26/37) *versus* 3,1 % (25/803) ; ORa = 3,07 (1,46 – 6,44)), tandis que le taux chez les femmes traitées non épileptiques ne l'est pas (3,9 % (9/228) ; $p < 0,534$). Il convient de noter que la dose moyenne journalière des antiépileptiques utilisés en monothérapie est supérieure chez les femmes traitées pour l'épilepsie par comparaison aux femmes traitées pour une autre pathologie. La différence de fréquence de malformations entre le groupe traité épileptique et le groupe traité non épileptique n'est pas statistiquement significative ($p = 0,068$). En comparant la fréquence de malformations par type de traitements chez les femmes épileptiques *versus* non épileptiques, les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative (Tableau 81).

Tableau 81 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (selon la pathologie maternelle) et estimations de risque (d'après Cassina *et al.*, 2013)

Antiépileptique	Epileptiques		Non épileptiques		Estimation de risque ajustée* par rapport au groupe non épileptique traité
	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures %	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures %	
CBZ	88	5,7 %	32	9,4 %	0,6 (0,1 – 3,3)
LTG	23	0 %	23	0 %	Nc
PB ou Primidone ou Barbexaclone	69	7,2 %	4	0 %	Nc
VPA	45	6,7 %	75	4 %	1,7 (0,3 – 11,3)

CBZ : carbamazépine ; LTG : lamotrigine ; PB : phénobarbital ; VPA : valproate. Nc : non calculable. * Les estimations de risque ont été ajustées sur la consommation maternelle d'alcool et de tabac pendant la grossesse.

1.3 Etudes rétrospectives

[Speidel *et al.*, 1972](#). Etude rétrospective conduite sur la période 1948-1972, s'intéressant aux issues de 365 grossesses de 186 femmes épileptiques ayant pris des antiépileptiques, et 62 grossesses de 27 femmes épileptiques non traitées par antiépileptiques. Le taux de malformations est rapporté après exposition en mono- et polythérapie et ne permettent pas de retrouver la fréquence après exposition en monothérapie. Néanmoins, les données fournies permettent de préciser les types de malformations observées chez 5 enfants porteurs de malformations après exposition *in utero* au phénobarbital seul (1 fistule trachéo-oesophagienne ; 1 atrésie iléale ; 1 hernie diaphragmatique, hypoplasie pulmonaire, absence radius et pouce ; 1 meningomyélocèle et hydrocéphalie ; 1 hypospadias, microcéphalie et retard mental) et chez l'enfant porteur de malformations après exposition *in utero* à la phénytoïne (tétralogie de Fallot).

Tableau 82 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et polythérapie (d'après [Speidel *et al.*, 1972](#))

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie et polythérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %
Ethosuximide	13	0	0
Phénobarbital	240	10	4,2 %
Phénytoïne	192	9	4,7 %
Primidone	65	3	4,6 %
Sulthiame	11	0	0

[Hill *et al.*, 1974](#). Etude conduite entre 1969 et 1972 chez 28 enfants nés de mères traitées par antiépileptique au cours de la grossesse, comparés à 165 enfants non exposés *in utero* à des antiépileptiques. Les examens ont été réalisés in situ (quant à l'exposition) aux âges de 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 6 ; 9 ; 12 ; 18 et 36 mois pour les examens physiques et aux âges de 9 ; 12 ; 18 ; 21 ; 24 et 36 mois pour les examens neuro-développementaux (Gesell). Parmi les enfants exposés, 10 ont été exposés à

une monothérapie (9 phénytoïne et 1 phénobarbital). Les auteurs ne rapportent pas les données par antiépileptique. => EXCLU

[Shapiro et al., 1976](#). Etude cas-témoin basée sur le registre finlandais de malformations (enregistrant l'ensemble des nouveau-nés vivants ou non, porteurs d'une malformation, en Finlande). Fin 1972, 8000 enfants porteurs d'une malformation sont inclus dans le registre. Les cas sont les enfants présentant une malformation du système nerveux central, des anomalies squelettiques et/ou craniofaciales (n = 2784 cas). Pour chaque cas, l'enfant né sans malformation immédiatement après et dans la même maternité a été sélectionné en tant que témoin. Les dossiers de ces enfants ont ensuite été examinés afin de savoir si la mère a été ou non exposée à un antiépileptique et si elle est ou non épileptique. Parmi les cas, 8 enfants sont nés de mères épileptiques traitées par antiépileptique au cours de la grossesse tandis que 2 témoins sont nés de mères épileptiques (toutes 2 traitées par phénytoïne). Cela conduit à des ratios de 2,5/1 pour la phénytoïne (seule ou en association), de 3,5/1 pour le phénobarbital (seule ou en association) et de 2/1 pour l'association phénytoïne, phénobarbital. De plus, 3 mères d'enfants malformés et 4 mères d'enfants non malformés ont été traitées par phénobarbital pour une indication autre que l'épilepsie.

[Bertollini et al., 1987](#). Etude portant sur 577 enfants nés de mères épileptiques et traitées par anticonvulsivants en monothérapie pendant le début de la grossesse. Les données ont été collectées en France (Lyon et Bordeaux), en Italie et en Suède, sur la période 1970 – 1985 (suivant les lieux). Suivant les sites collaborateurs les données peuvent être collectées prospectivement (Italie) ou rétrospectivement (France, Suède). Les expositions sont les suivantes :

- 250 femmes ont été exposées au phénobarbital (43 %) ;
- 153 femmes ont été exposées à la phénytoïne (27 %) ;
- 70 femmes ont été exposées à la carbamazépine (12 %) ;
- 62 femmes ont été exposées au valproate (11%) ;
- 22 femmes ont été exposées à la primidone (3,8 %) ;
- 8 femmes ont été exposées à l'éthosuximide (1,4%) ;
- 12 femmes ont été exposées à un autre antiépileptique (2,1%) ;

Le taux de malformations observé pour chaque antiépileptique est comparé avec le taux attendu (calculé en regroupant les taux de malformations obtenus avec les 4 antiépileptiques les plus utilisés). Les auteurs rapportent une augmentation de la fréquence de malformations chez les enfants nés de mères traitées par antiépileptiques par rapport à la population générale, mais ne montrent pas de différence de risque entre les différents antiépileptiques. Cependant, un doublement du taux de malformations est rapporté avec le valproate (Tableau 83).

Tableau 83 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Bertollini et al., 1987)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque par rapport au risque attendu
CBZ	70	1	1,4 %	0,4
Clonazepam	Nr	1	Nr	Nr
Ethosuximide	8	0	0 %	Nr
PB	250	7	2,8 %	0,8
PHE	153	7	4,6 %	1,4
Primidone	22	0	0 %	Nr
VPA	62	4	8,2 %	1,9

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate. Nr : non rapporté

Les auteurs précisent que cette étude ne retrouve pas les augmentations de fentes faciales et de malformations cardiaques observées dans la plupart des études, mais notent un nombre important d'anomalies du pénis (micropénis, hypospadias).

[Samren et al., 1999](#). Cohorte rétrospective de 1411 enfants nés aux Pays Bas dans 4 régions entre 1972 et 1992. Ces enfants sont issus de mères épileptiques traitées par un antiépileptique au cours du premier trimestre de grossesse et sont comparés à 2000 enfants contrôles nés de mères non épileptiques. La population contrôle est appariée sur l'âge maternel, la parité, le sexe de l'enfant, l'année de naissance de l'enfant et l'hôpital de naissance de l'enfant. Les auteurs trouvent une augmentation du risque malformatif pour les femmes exposées au valproate et à la carbamazépine en monothérapie

par rapport à la population contrôle non épileptique (29/2000 ; 1,5 %). *A contrario*, le risque de malformation n'est pas statistiquement augmenté pour la phénytoïne en monothérapie (1/151 (1%) ; RR = 0,5 (0,1 – 3,4)) et le phénobarbital en monothérapie (5/172 (3%) ; RR = 2,0 (0,8 – 5,3)). Néanmoins, en considérant l'association phénobarbital ± caféine comme une mono exposition, un excès de risque est constaté (RR = 2,6 (1,1 – 6,0)).

Une relation dose/effet est mise en évidence pour le valproate (RR = 3,9 (1,4 – 11,1) en comparant les issues de grossesse pour des doses de valproate supérieures ou égales à 1000 mg/j aux issues de grossesse pour des doses de valproate inférieures ou égales à 600 mg/j). Une tendance de dose dépendance est observée pour le phénobarbital, sans atteindre la significativité statistique. *A contrario*, cette tendance n'est pas mise en évidence pour la carbamazépine.

S'agissant des types de malformations, les auteurs rapportent une association significative pour :

- les anomalies de fermeture du tube neural et :
 - . le valproate ± d'autres antiépileptiques (RR = 5,4 ; p = 0,004) ;
 - . le valproate - autres antiépileptiques (RR = 4,0 ; p = 0,03) ;
 - . le valproate + la carbamazépine (RR = 8,1 ; p = 0,01) ;
- les hypospadias et :
 - . le valproate ± d'autres antiépileptiques (RR = 4,8 ; p = 0,03) ;
 - . le valproate - autres antiépileptiques (RR = 4,8 ; p = 0,05) ;

Tableau 84 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Samren *et al.*, 1999)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque par rapport au contrôle non épileptique
Acétazolamide	1	1	100 %	nc
Bromazépam	1	0	0 %	nc
CBZ	376	14	4 %	2,6 (1,4 – 5,0)
Clobazam	4	0	0 %	nc
Clonazépam	9	0	0 %	nc
Diazépam	7	0	0 %	nc
Lorazépam	1	0	0 %	nc
Oxazépam	3	0	0 %	nc
Ethosuximide	9	0	0 %	nc
Méthuximide	1	0	0 %	nc
Méphobarbital	5	0	0 %	nc
Méthylphénobarbital	1	0	0 %	nc
Oxcarbazépine	2	0	0 %	nc
PB	172	5	3 %	2,0 (0,8 – 5,3)
PB ± caféine	/	nr	nr	2,6 (1,1 – 6,0)
PHE	151	1	1 %	0,5 (0,1 - 3,4)
Primidone	18	0	0 %	nc
Sultiame	1	0	0 %	nc
VPA	158	9	6 %	4,1 (1,9 – 8,8)

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate. Nc : non calculable/ Nr : non rapporté.

[Al Bunyan et Abo-Talib, 1999](#). Etude portant sur 79 grossesses survenues chez 44 femmes épileptiques suivies dans une clinique de neurologie entre 1985 et 1994, en Arabie Saoudite. Les auteurs rapportent 2 cas de malformation, soit une fréquence totale de 2,5 %. Dans un cas l'enfant a été exposé *in utero* à la carbamazépine en monothérapie et dans le second cas à de la carbamazépine et de la phénytoïne. Les fréquences de malformations observées, suivant le type d'antiépileptique utilisé en monothérapie sont rapportées ci-dessous (Tableau 85).

Tableau 85 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Al Bunyan et Abo-Talib, 1999)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %
Aucun	10	0	0 %
CBZ	31	1	3,2 %
Clonazepam	1	0	0%
PB	2	0	0%
PHE	9	0	0%
VPA	5	0	0%

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate.

[Dessens et al., 2000](#). Etude rétrospective (et également de suivi) conduite chez 275 enfants recrutés lors du suivi (de la semaine 12 en prénatal à la semaine 6 en postpartum) comparés à 348 enfants appariés sur l'âge, le sexe et l'âge maternel. L'exposition a lieu tout au long de la grossesse dans 73 % des cas, mais quelques mères ont débuté leur traitement au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse. Parmi les grossesses exposées, 76 ont été exposées au phénobarbital seul et 7 à la phénytoïne seule. Les enfants prénatalement exposés concomitamment au phénobarbital et à la phénytoïne (n = 96) ont un périmètre crânien statistiquement inférieur ($p < 0,003$) que les enfants du groupe contrôle ou les enfants exposés au phénobarbital seul. Le périmètre crânien des enfants prénatalement exposés au phénobarbital seul (n = 76) ne diffère pas statistiquement inférieur de ceux du groupe contrôle (34,49 *versus* 34,50 cm). Le pourcentage de malformations est de 4,8 % dans le groupe phénobarbital ; 4,6 % dans le groupe phénobarbital + phénytoïne et 0,5 % dans le groupe contrôle.

Cent quarante sept (147) enfants de chaque groupe ont participé à l'étude de suivi concernant le développement cognitif. Les auteurs précisent que le niveau d'éducation ou le statut socioéconomique des parents ne diffèrent pas entre les groupes. Le niveau d'éducation est moindre chez les enfants exposés par rapport aux enfants du groupe contrôle, évalué au travers de l'inscription dans des écoles spécialisées (que ce soit au primaire ou au secondaire). L'OR concernant le risque d'avoir des problèmes d'apprentissage est de 10 (2,3 – 91). De la même manière, les scores d'intelligence des enfants exposés sont statistiquement inférieurs à ceux des enfants contrôles. Les auteurs ne fournissent pas d'analyse spécifique par type d'antiépileptique mais précisent que les 22 enfants exposés *in utero* au phénobarbital seul (parmi lesquels 1 enfant avec un retard mental et 2 enfants nécessitant une école spécialisée) nés de mères non épileptiques ont des moyennes similaires à celles du groupe exposé.

[Arpino et al., 2000](#). Etude cas-témoin basée sur des données compilées de 9 registres dans différents pays (*International Clearinghouse for Birth Defects and Monitoring Systems* ; Australie, France (x2), Italie (x2), Pays-Bas ; Israël ; Japon et Amérique du Sud) conduite afin d'étudier les associations entre certains types de malformations et l'exposition aux antiépileptiques. Les collectes de données sur 6 ans (1990-1996) a permis de colliger 8005 cas de malformations congénitales avec une exposition d'un médicament par la mère au 1^{er} trimestre de grossesse. Les cas sont des enfants présentant une malformation spécifique (seule ou en combinaison avec d'autres effets). La population témoin est constituée des enfants ne présentant pas ce type de malformations (deux types de population témoin ont été définies : inclusion ou non les enfants avec des malformations déjà connues pour être associées aux antiépileptiques (fentes, malformations cardiaques, spina bifida et hypospadias)). L'exposition est définie comme une exposition aux antiépileptiques pendant le 1^{er} trimestre de grossesse. Les enfants exposés à des médicaments autres que des antiépileptiques ont été considérés comme non exposés.

Parmi les 8005 enfants malformés, 299 ont été exposés *in utero* aux antiépileptiques (parmi lesquels 58 en polythérapie et 241 en monothérapie : 65 au phénobarbital, 10 au méthylphénobarbital, 80 au valproate, 46 à la carbamazépine, 24 à la phénytoïne et 16 à d'autres antiépileptiques) et 7706 à d'autres médicaments. Les estimations de risque sont ajustées sur le registre ayant colligé les données.

Les auteurs rapportent une association statistiquement significative entre l'exposition *in utero* :

- au valproate en monothérapie et le risque de :
 - . spina bifida (ORa = 7,00 (3,4 – 14,3)),
 - . hypospadias (ORa = 2,52 (1,3 – 5,0))
 - . anomalies cérébrales (ORa = 10,85 (1,5 – 48,6))

- . anomalies du visage (ORa = 10,77 (1,5 – 48,4))
- . coarctation de l'aorte (ORa = 5,08 (1,8 – 14,1))
- . anomalies réductionnelles des membres (ORa = 5,08 (1,8 – 14,1))
- au phénobarbital en monothérapie et le risque de:
 - . malformations cardiaques (ORa = 2,18 (1,0 – 4,7))
 - . fentes labiopalatines (ORa = 2,99 (1,4 – 6,2))
- au méthylphénobarbital en monothérapie et le risque de :
 - . fentes labiopalatines (ORa non calculé)
 - . coarctation de l'aorte (ORa non calculé)
- à la carbamazépine en monothérapie et le risque de spina bifida (ORa = 3,84 (1,1 – 10,6))
- à la phénytoïne en monothérapie et le risque de spina bifida (ORa non calculé).

Dean *et al.*, 2002. Cohorte rétrospective écossaise d'enfants âgés de 2 jours à 39 ans (moyenne de 9 ans), nés de mères épileptiques ayant accouchés entre 1976 et 2000 (taux de participation 58 %). Parmi les 299 grossesses (293 naissances vivantes), 38 n'ont pas été exposées aux antiépileptiques, 210 (205 naissances vivantes) ont été exposées à un antiépileptique en monothérapie et 51 (50 naissances vivantes) ont été exposées à des antiépileptiques en polythérapie. Le groupe contrôle est constitué des 38 enfants nés de mères épileptiques mais non exposés aux antiépileptiques (frères ou sœurs des exposés ; dans 22 cas le diagnostic de l'épilepsie a eu lieu après la naissance).

Concernant le risque malformatif (Tableau 86), les auteurs n'observent pas de différence statistiquement significative entre la fréquence de malformations majeures chez les exposés (13,8 %) et les non exposés (5,3 %) ; ni entre les sous-groupes de traitement (10,6 % pour le valproate ; 11,4 % pour la carbamazépine ; 9,8 % pour le phénobarbital ; 16 % pour la phénytoïne) et les non exposés. *A contrario*, les enfants exposés à une polythérapie ont un risque accru de malformations (46 % ; $p = 0,012$). Les auteurs rapportent une augmentation statistiquement significative de risque de dysmorphie faciale chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie ($p = 0,029$) ou au valproate en monothérapie ($p = 0,005$) ou à une polythérapie ($p = 0,025$) par comparaison aux enfants nés de mères épileptiques mais non exposés aux antiépileptiques. Les auteurs observent que la carbamazépine tend à être associée aux malformations suivantes : hernie inguinale, dislocation de la hanche, cardiaque et fente palatine sous muqueuse et le valproate aux pieds bots, anomalies des membres et anomalies génitales (hypospadias, cryptorchidie, hydrocèle).

Tableau 86 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Dean *et al.*, 2002)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %	Dysmorphies faciales %
Aucun	38	2	5,3 %	25 %
CBZ	70	8	11,4 %	59 %*
Ethosuximide	4	0	0 %	nr
Gabapentin	1	0	0 %	nr
PB	61	6	9,8 %	21 %
PHE	25	4	16 %	52 %
Primidone	2	0	0 %	nr
VPA	47	5	10,6 %	70 %*

CBZ : carbamazépine ; PB : phénobarbital ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate. Nr : non rapporté ; * : $p < 0,05$ par rapport aux enfants nés de mères épileptiques mais non exposés aux antiépileptiques.

Kini *et al.*, 2006 (+ suite publiée par Mawer *et al.*, 2010). Cohorte rétrospective composée de 219 femmes épileptiques recrutées au sein d'hôpitaux et de maternités de Liverpool et Manchester, entre 1989 et 1999. Parmi les 375 enfants inclus, âgés de 6 mois à 16 ans, 274 ont été exposés *in utero* aux antiépileptiques :

- 63 au valproate en monothérapie
- 94 à la carbamazépine en monothérapie
- 26 à la phénytoïne en monothérapie
- 15 à d'autres antiépileptiques en monothérapie
- 76 en polythérapie

Parmi les 340 enfants pour lesquels une analyse de la dysmorphie faciale a été réalisée (par un expert, en aveugle concernant l'exposition aux antiépileptiques), les auteurs rapportent une augmentation de risque de dysmorphie faciale modérée ou sévère chez les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie. D'autre part, une corrélation dose-effet est observée chez les enfants exposés au valproate. Le syndrome dysmorphique décrit chez les enfants exposés *in utero* au valproate inclut une ensellure nasale marquée, des narines antéversées, un philtrum anormal, une lèvre supérieure fine, une déficience médiane des sourcils et un sillon infra-orbitaire. Les traits les plus fréquemment rapportés chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine sont un petit menton et une lèvre inférieure éversée.

Tableau 87 : Fréquences de dysmorphies faciales observées pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie (d'après Kini *et al.*, 2006)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Dysmorphies faciales %			
		Normal	Léger	Modérée	Sévère
Aucun	90	39 %	59 %	2 %	0 %
CBZ	88	29 %	62 %	9 %	1 %
PHE	23	52 %	48 %	0	0 %
VPA	56	9 %	47 %	28 %	14 %
Autres	14	21 %	64 %	14 %	0 %

CBZ : carbamazépine ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate.

S'agissant des malformations majeures, une augmentation statistiquement significative du taux de malformations majeures est rapportée chez les enfants exposés *in utero* au valproate, par comparaison aux enfants nés de mères épileptiques non traitées (OR = 4,04 (1,19 – 13,74)). Parmi les 12 mères traitées par valproate et ayant eu un enfant présentant une malformation congénitale, 11 ont été traitées avec une dose de valproate supérieure ou égale à 1000 mg par jour.

Tableau 88 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Kini *et al.*, 2006)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque par rapport au groupe épileptique non traité
Aucun	101	4	4 %	Référence
CBZ	94	5	5 %	1,36 (0,36 – 5,23)
PHE	26	1	4 %	0,97 (0,10 – 9,07)
VPA	63	9	14 %	4,04 (1,19 – 13,74)
Autres	15	0	0 %	Nc

CBZ : carbamazépine ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate. Nc : non calculable

Mawer *et al.*, 2010. Cohorte composée de femmes épileptiques recrutées au sein de 11 hôpitaux du Royaume Uni (régions de Liverpool et Manchester) entre 2000 et 2006, quel que soit le stade de leur grossesse. Les issues de grossesses de ces femmes ont été comparées à celles de femmes non épileptiques, recrutées dans les mêmes hôpitaux (appariement sur l'âge maternel (tranche de 5 ans), la parité, le district de résidence et l'emploi. Les malformations congénitales sont identifiées *via* les comptes rendus des échographies et/ou l'examen médical avant la sortie. Les anomalies chromosomiques ne sont pas incluses à l'analyse. L'étude a été conçue pour être prospective. Néanmoins, le recrutement des femmes ayant pu avoir lieu au second ou au 3^e trimestre, les auteurs considèrent qu'elle ne peut être qualifiée de prospective.

Ont été recrutées 277 femmes épileptiques (61 % recrutées avant 20 semaines de grossesse), parmi lesquelles 46 non traitées par antiépileptique, 185 traitées en monothérapie et 46 traitées en

polythérapie. La population contrôle est constituée de 315 femmes non épileptiques. A noter que parmi les femmes traitées en monothérapie par carbamazépine, valproate ou lamotrigine, 108 participent également à l'étude multicentrique NAAED (4 cas de malformations sont communs aux 2 études).

La fréquence de malformations chez les femmes épileptiques non traitées (2,4 %) ne diffère pas de celle observée chez la population contrôle (2,1 %). *A contrario*, une augmentation de la fréquence des malformations est rapportée chez les femmes épileptiques traitées (6,6 %) par comparaison à la population contrôle (2,1 %). Les fréquences les plus importantes sont observées pour le valproate en polythérapie (16,7 %) et le valproate en monothérapie (11,3 %). Aucune différence statistiquement significative n'est observée pour la lamotrigine en monothérapie et la carbamazépine en monothérapie (Tableau 89). En excluant les expositions au valproate (mono et polythérapie), la fréquence de malformations chez les femmes épileptiques traitées (mono et polythérapie) n'est pas différente de celle rapportée dans la population contrôle.

Une tendance de dose dépendance (non statistiquement significative) est observée pour le valproate. Parmi les 21 variables considérées, les auteurs précisent que seul l'exposition au valproate, des complications pendant la grossesse, des convulsions et la multiparité sont des facteurs discriminants.

Tableau 89 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Mawer *et al.*, 2010)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures (n)	Malformations majeures %	Estimation de risque par rapport au groupe non épileptique
Aucun	41	1	2,4 %	1,16 (p = 1,00)
CBZ	66	2	3,0 %	1,45 (0,23 – 7,37)
Gabapentin	2	0	0 %	Nc
Lamotrigine	37	2	5,4 %	2,66 (0,52 – 13,68)
Oxazépan	1	0	0 %	Nc
PHE	7	0	0 %	Nc
Vigabatrin	1	0	0 %	Nc
VPA	53	6	11,3 %	5,94 (1,84 – 19,19)

CBZ : carbamazépine ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate. Nc : non calculable

1.4 Méta-analyses

Meador et al., 2008. Revue de la littérature faite pour affiner, à partir des publications de cohortes ou de registres (sans précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif des études incluses) de femmes épileptiques enceintes et de registres, les incidences des malformations congénitales après exposition *in utero* aux antiépileptiques. Cinquante-neuf publications incluent 65 533 grossesses chez des femmes enceintes et 1 817 024 chez des femmes en bonne santé. L'incidence globale des malformations chez les enfants nés de mères épileptiques est de 7,08% alors qu'elle est de 2,28% chez les contrôles nés de mères non épileptiques. L'incidence est plus forte lors de polythérapie (16,78%). L'antiépileptique le plus pourvoyeur de malformations en monothérapie est le valproate (10,73% (8,16 – 13,29)), suivi de la phénytoïne (7,36 % (3,60 – 11,11)), du phénobarbital (4,91 % (3,22 – 6,59)), de la carbamazépine (4,62 % (3,48 – 5,76)) et de la lamotrigine (2,91% (2,00 – 3,82)).

Weston et al., 2016. Revue de la littérature et méta-analyses réalisées à partir des données publiées jusqu'en septembre 2015. Sont incluses les études de cohortes prospectives, des études de cohortes constituées à partir des registres de grossesse et les essais cliniques randomisés, constituées de femmes épileptiques traitées par antiépileptique en monothérapie. Deux groupes contrôles sont considérés : les femmes non épileptiques et les femmes épileptiques non traitées par antiépileptique au cours de leur grossesse, puis des comparaisons entre les antiépileptiques sont réalisées. Le critère principal étudié est le taux de malformations majeures. Quatre groupes de malformations (anomalie de fermeture du tube neural, malformations cardiaques, fentes faciales/malformations craniofaciales et les malformations du squelette ou des membres) ont également été étudiés en critère secondaire. La revue de la littérature a permis d'identifier 50 études publiées, dont 31 utilisées pour réaliser les méta-analyses. Les principaux résultats mis en exergue par les auteurs sont les suivants :

- les enfants exposés *in utero* au valproate ont le taux de malformations le plus important avec un taux moyen de 10,93 % (8,91 % – 13,13 % ; n = 2565), taux statistiquement supérieur à celui des groupes contrôles non exposés (non épileptiques (RR = 5,69 (3,33 – 9,73) ; n = 467 *versus* 1936) ou épileptiques (RR = 3,13 (2,16 – 4,54) ; n = 1923 *versus* 1259) ainsi que celui des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, la gabapentine, le lévétiracétam, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, le topiramate et le zonisamide. Une relation dose effet a été mise en évidence avec une fréquence de malformations augmentant avec la dose ;
- les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ont un taux de malformations moyen de 4,93 % (3,84 % – 6,16 % ; n = 4666), statistiquement supérieur à celui des groupes contrôles non exposés (non épileptiques (RR = 2,01 (1,20 – 3,36) ; n = 1367 *versus* 2146) ou épileptiques (RR = 1,50 (1,03 – 2,19) ; n = 3058 *versus* 1287) ainsi que celui des enfants exposés *in utero* au lévétiracétam ou à la lamotrigine ;
- les enfants exposés *in utero* au phénobarbital ont un taux de malformations moyen 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 ;
- les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont un taux de malformations moyen de 6,26 % (4,37 % – 8,47 % ; n = 1279), statistiquement supérieur à celui des groupes contrôles non exposés (non épileptiques (RR = 2,38 (1,12 – 5,03) ; n = 477 *versus* 987) ou épileptiques (RR = 2,40 (1,42 – 4,08) ; n = 640 *versus* 1256) ainsi que celui des enfants exposés *in utero* au lévétiracétam ou à la lamotrigine ;
- les enfants exposés *in utero* au topiramate ont un taux de malformations moyen de 4,28 % (2,65 % – 6,29 % ; n = 473), 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 ;
- les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ont un taux de malformations moyen de 2,31 % (1,87 % – 2,78 % ; n = 4195), qui ne diffère pas statistiquement de celui des groupes contrôles non exposés (non épileptiques ou épileptiques) ;
- l'exposition prénatale à la gabapentine (1,47 % (0,26 % – 3,64 %) ; n = 190), au lévétiracétam (1,77 % (0,98 % – 2,79 %) ; n = 817), à l'oxcarbazépine (2,39 % (0,85 % – 4,68 %) ; n = 238), à la primidone (8,49 % (4,13 % – 14,22 %) ; n = 110) ou au zonisamide (0,28 % (0,25 % – 2,29 %) ; n = 90) n'est pas associée à une augmentation de risque, mais les données disponibles sont substantiellement moindres pour ces traitements par rapport à ceux susmentionnés.

Tableau 90 : Taux de malformations observés pour les antiépileptiques utilisés en monothérapie et estimations de risque (d'après Weston *et al.*, 2016)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Malformations majeures %	Estimation de risque par rapport au groupe non épileptique	Estimation de risque par rapport au groupe épileptique non traité
CBZ	4666 (30 études)	4,93 % (3,84% - 6,16%)	2,01 (1,20 - 3,36) (n = 1367)	1,50 (1,03 - 2,19) (n = 3058)
Gabapentine	190 (3 études)	1,47% (0,26% - 3,64%)	0,61 (0,07 - 5,18) (n = 145)	1,16 (0,23 - 5,93) (n = 45)
Lamotrigine	4195 (7 études)	2,31% (1,87% - 2,78%)	1,68 (0,78 - 3,65) (n = 1628)	1,07 (0,64 - 1,77) (n = 2453)
Lévétiracétam	817 (3 études)	1,77% (0,98% - 2,79%)	2,16 (0,76 - 6,17) (n = 450)	0,32 (0,1 - 1,07) (n = 367)
Oxcarbazépine	238 (4 études)	2,39% (0,85% - 4,68%)	1,94 (0,53 - 7,15) (n = 182)	2,75 (0,53 - 14,43) (n = 21)
Phénobarbital	709 (23 études)	7,10% (5,36% - 9,08%)	2,84 (1,57 - 5,13) (n = 345)	1,95 (0,97 - 3,93) (n = 385)
Primidone	110 (6 études)	8,49% (4,13% - 14,22%)	0,48 (0,03 - 8,43) (n = 21)	2,81 (1,13 - 7,02) (n = 106)
PHE	1279 (25 études)	5,386,26 % (4,22% - 6,6737% - 8,47%)	2,38 (1,12 - 5,03) (n = 477)	2,40 (1,42 - 4,08) (n = 640)
Topiramate	473 (3 études)	4,28 % (2,65% - 6,29%)	3,69 (1,36 - 10,07) (n = 359)	1,99 (0,65 - 6,08) (n = 114)
VPA	2565 (26 études)	10,93 % (8,91 - 13,13)	5,69 (3,33 to 9,73) (n = 467)	3,13 (2,16 to 4,54) (n = 1923)
Zonisamide	90 (1 étude)	0,28 % (0,25% - 2,39%)	0,44 (0,02 - 7,93) (n = 90)	/

CBZ : carbamazépine ; PHE : phénytoïne ; VPA : valproate. Nc : non calculable

1.5 Types de malformations

Kallen *et al.*, 1989 examinent les types de malformations observées suivant le type d'antiépileptique utilisé. L'étude porte sur 318 enfants présentant une malformation et nés de mères épileptiques traitées par antiépileptiques au 1^{er} trimestre de grossesse (n = 150 en monothérapie). Sont compilées les données issues de 6 registres de malformations (France (Rhône-Alpes-Auvergne), Italie (2 registres), Suède, et Amérique du Sud), sur la période 1973 – 1986 (suivant les lieux). Les malformations sont regroupées en 5 catégories : fentes orales (labiales et/ou palatines), malformations cardiaques, hypospadias, spina bifida et autres malformations. Afin de déterminer s'il existe une sur représentation d'un type de malformations par rapport aux autres types de malformations, les auteurs comparent la part d'un type de malformation parmi les malformations observées pour un antiépileptique donné, à la part de ce même type de malformation chez les autres antiépileptiques. Les auteurs rapportent les associations suivantes :

- fentes orales et phénytoïne (OR = 1,7 (1 – non reporté))
- fentes orales et phénobarbital (OR = 6,0 (2,2 – non reporté))
- spina bifida et valproate (OR = 10,8 (4,2 – 28,0))

Une association à la limite de la significativité statistique est observée entre les malformations cardiaques et l'exposition *in utero* à la carbamazépine.

Rosa 1991 a réalisé une étude sur le risque de spina bifida chez les enfants de mères exposées aux antiépileptiques bénéficiaires du programme Medicaid au Michigan et ayant accouché entre 1980 et 1988. Quatre cas de spina bifida ont été identifiés chez les 1490 femmes ayant pris des antiépileptiques pendant leur grossesse. Parmi les 107 femmes traitées par carbamazépine, 3 cas de spina bifida ont été rapportés. Une co-exposition est à noter pour ces 3 cas : avec du valproate dans un cas et de la phénytoïne et/ou des barbituriques et/ou de la primidone dans les 2 autres cas. Ainsi, 2 cas de spina bifida sont rapportés chez les 99 femmes non co-exposées au valproate (mais possiblement co-exposées à d'autres antiépileptiques). Parmi les 1018 enfants nés de mères épileptiques traitées par barbituriques, sans co-exposition avec du valproate ou de la carbamazépine, un cas de spina bifida est rapporté. Aucun cas de spina bifida n'est observé chez les femmes traitées par phénytoïne (n = 444) ou primidone (n = 50), sans co-exposition avec du valproate ou de la carbamazépine. En compilant les données issues de cohortes précédentes, l'auteur retrouve 9 cas de spina bifida parmi les 984 grossesses exposées à la carbamazépine, sans co-exposition au valproate (mais possiblement co-exposées à d'autres antiépileptiques), soit un risque relatif égal à 13,7 (5,6 – 33,7) par rapport au taux attendu (1 pour 1500 naissances) et un risque relatif égal à 6,8 (2,4 – 19,1) par rapport au taux observé chez les femmes exposées aux antiépileptiques, hors valproate et carbamazépine. Il convient de noter que 5 des 9 de spina bifida recensés sont survenus chez des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie. La différence de risque de spina bifida entre les enfants exposés à la carbamazépine *versus* le valproate n'est pas statistiquement significative (RR = 0,6 (0,2 – 1,7)). L'exposition *in utero* aux antiépileptiques autres que le valproate et la carbamazépine n'est pas associée à un sur risque statistiquement significatif de spina bifida, avec 6 cas parmi 4489 expositions, soit un risque relatif égal à 2,0 (0,7 – 5,5). L'auteur conclut que les données vont dans le sens d'une augmentation du risque de spina bifida chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, avec une fréquence de l'ordre de 1 %.

Kallen publie, en 1994, une étude cas-témoin sur le risque de spina bifida nichée dans une cohorte de femmes épileptiques ayant donné naissances en Suède entre 1973 et 1991. La cohorte a été établie par le biais de 2 registres : le registre médical des naissances et le registre de sorties de l'Hôpital. Les cas de spina bifida ont été identifiés au sein du registre médical des naissances et deux témoins ont été appariés à chaque cas (l'appariement a été fait sur l'année de naissance, l'âge maternel et la parité). L'information sur l'épilepsie et les antiépileptiques utilisés ont généralement été obtenus vers 10-12 semaines de grossesse. Sur la période d'étude, 3625 accouchements de femmes épileptiques ont été identifiées. Une augmentation de risque de mort périnatale et de malformations cardiaques, fentes faciales, d'hypospadias et de spina bifida par rapport aux taux attendus respectifs. Parmi les 9 cas de spina bifida recensés, 6 ont été exposés à la carbamazépine (2 en monothérapie et 4 en polythérapie) et 2 au valproate (pas de cas avec une co-exposition carbamazépine et valproate). Un excès de risque (non statistiquement significatif) de spina bifida est observé chez les enfants exposés à la carbamazépine (OR = 6,0 (0,9 – 56,9)) ou au valproate (4,6 (0,3 – 150,8)). L'auteur conclut que l'étude ne permet pas d'établir avec certitude l'augmentation de risque de spina bifida chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, mais que les données disponibles tendent à la montrer et que ce risque pourrait être de l'ordre de 1 %.

Dans une étude prospective, [Nulman et al., 1997](#) ont comparé les issues de grossesse de femmes exposées à la carbamazépine ou la phénytoïne en monothérapie pendant leur grossesse ou de femmes épileptiques non traitées, aux issues de grossesse de femmes non épileptiques non exposées à des agents tératogènes. Le recrutement a eu lieu dans 4 hôpitaux canadiens, sur la période 1987 – 1992. Pour chaque femme traitée, un contrôle non exposé à des agents tératogènes et apparié sur l'âge maternel, la gravité, la parité et le statut socio-économique est sélectionné. L'étude inclut 36 couples mères/enfants exposés à la carbamazépine et 34 couples mères/enfants exposés à la phénytoïne. Les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative entre le groupe phénytoïne et carbamazépine en termes de microcéphalie (< 2 écart types), de poids (≤ 2 écart types) de taille (≤ 2 écart types) et de malformations majeures. Le taux de malformations majeures observées chez les enfants exposés à la phénytoïne (3/34 ; 8,8 %) ne diffère pas du groupe contrôle (2/34 ; 6 %). Il en est de même pour les enfants exposés à la carbamazépine (2/35 (5,7 %) versus 2/36 (5,6 %)). *A contrario*, la fréquence d'anomalies mineures est environ 2 fois supérieure chez les enfants exposés à la phénytoïne ou la carbamazépine par rapport à leur groupe contrôle respectif ($p < 0,01$). Une exposition *in utero* à la phénytoïne est associée à une augmentation de risque de brides épicanthiques, de dysplasie des ongles, d'hypoplasie malaire et de bosses frontales, par rapport au groupe contrôle non épileptique non traité. Une exposition *in utero* à la carbamazépine est associée à une augmentation de risque de micrognathie, de dysplasie des ongles, d'hypoplasie malaire, de bosses frontales et de front haut par comparaison au groupe contrôle non épileptique non traité.

[Battino et al., 1992](#) et [Canger et al., 1999](#) ont publié les résultats d'une étude prospective conduites chez des patientes épileptiques, respectivement sur les périodes 1977-1989 et 1977-1996. L'étude publiée en 1999 consistant en une mise à jour des résultats de l'étude de 1992, c'est donc l'étude la plus complète qui sera principalement détaillée dans le présent rapport. L'étude inclut 517 patientes épileptiques, ayant donné lieu à 628 grossesses. Seules les premières grossesses de chacune des 517 femmes ont été intégrées à l'analyse. Les grossesses ayant conduit à des avortements (38 avortements spontanés, 20 avortements volontaires) et pour lesquelles des données sont manquantes ($n = 7$) ont été exclues de l'analyse. L'étude inclut finalement 452 grossesses, parmi lesquelles 25 non exposées aux antiépileptiques, 313 exposées à un antiépileptique en monothérapie et 114 exposées en polythérapie. Ont été considérées séparément les malformations définies comme « sévères » par les auteurs, les malformations définies comme « déformations » (ie dislocation de la hanche, pied bot et arthrogrypose) et les malformations « légères ».

Les enfants ayant été exposés *in utero* aux barbituriques, à la carbamazépine ou au valproate, sont plus susceptibles de présenter, respectivement, des malformations cardiaques, des malformations gastro-intestinales ou des anomalies de fermeture du tube neural.

[Arpino et al., 2000](#). Etude cas-témoin basée sur des données compilées de 9 registres dans différents pays (*International Clearinghouse for Birth Defects and Monitoring Systems* ; Australie, France (x2), Italie (x2), Pays-Bas ; Israël ; Japon et Amérique du Sud) conduite afin d'étudier les associations entre certains types de malformations et l'exposition aux antiépileptiques. Les collectes de données sur 6 ans (1990-1996) a permis de colliger 8005 cas de malformations congénitales avec une exposition d'un médicament par la mère au 1^{er} trimestre de grossesse. Les cas sont des enfants présentant une malformation spécifique (seule ou en combinaison avec d'autres effets). La population témoin est constituée des enfants ne présentant pas ce type de malformations (deux types de population témoin ont été définies : inclusion ou non les enfants avec des malformations déjà connues pour être associées aux antiépileptiques (fentes, malformations cardiaques, spina bifida et hypospadias)). L'exposition est définie comme une exposition aux antiépileptiques pendant le 1^{er} trimestre de grossesse. Les enfants exposés à des médicaments autres que des antiépileptiques ont été considérés comme non exposés.

Parmi les 8005 enfants malformés, 299 ont été exposés *in utero* aux antiépileptiques (parmi lesquels 58 en polythérapie et 241 en monothérapie : 65 au phénobarbital, 10 au méthylphénobarbital, 80 au valproate, 46 à la carbamazépine, 24 à la phénytoïne et 16 à d'autres antiépileptiques) et 7706 à d'autres médicaments. Les estimations de risque sont ajustées sur le registre ayant colligé les données.

Les auteurs rapportent une association statistiquement significative entre l'exposition *in utero* :

- au valproate en monothérapie et le risque de :
 - spina bifida (ORa = 7,00 (3,4 – 14,3)),
 - hypospadias (ORa = 2,52 (1,3 – 5,0))
 - anomalies cérébrales (ORa = 10,85 (1,5 – 48,6))

- . anomalies du visage (ORa = 10,77 (1,5 – 48,4))
- . coarctation de l'aorte (ORa = 5,08 (1,8 – 14,1))
- . anomalies réductionnelles des membres (ORa = 5,08 (1,8 – 14,1))
- au phénobarbital en monothérapie et le risque de:
 - . malformations cardiaques (ORa = 2,18 (1,0 – 4,7))
 - . fentes labiopalatines (ORa = 2,99 (1,4 – 6,2))
- au méthylphénobarbital en monothérapie et le risque de :
 - . fentes labiopalatines (ORa non calculé)
 - . coarctation de l'aorte (ORa non calculé)
- à la carbamazépine en monothérapie et le risque de spina bifida (ORa = 3,84 (1,1 – 10,6))
- à la phénytoïne en monothérapie et le risque de spina bifida (ORa non calculé).

Lisi *et al.*, 2010 (~étude de Arpino *et al.*, 2000, sur une plus grande période et en incluant plus de registres). Etude cas-témoin (ou plutôt « cas exposés ») basée sur des données compilées de 12 registres de différents pays (*International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* : Amérique latine, France (x2), Italie (x5), Israël, Japon, Pays-Bas et République tchèque), sur la période 1990 – 2004. A noter que l'étude n'inclut que des enfants présentant des malformations et ayant été exposés *in utero* à des médicaments. Ainsi, selon le design de l'étude, les cas sont définis comme les enfants présentant le type de malformation étudié ; les contrôles comme les enfants présentant d'autres types de malformation que celle étudiée ; les exposés comme les enfants exposés au médicament considéré et les non exposés comme les enfants exposés aux autres médicaments. A noter que l'évaluation de l'exposition est généralement réalisée rétrospectivement, par interrogation de la mère. Les collectes de données a permis de colliger 18131 cas de malformations congénitales avec une exposition d'un médicament par la mère au 1^{er} trimestre de grossesse. Parmi les 18131 enfants porteurs d'une malformation, 335 ont été exposés *in utero* aux antiépileptiques dérivés d'acide gras (principalement le valproate), 179 aux dérivés barbituriques, 179 aux dérivés carboxamide (principalement la carbamazépine), 69 aux dérivés hydantoïnes et 43 à d'autres antiépileptiques.

S'agissant des antiépileptiques, les auteurs soulignent les associations « remarquables », à savoir les associations statistiquement significatives, avec au moins 10 cas exposés, soit :

- entre les antiépileptiques dérivés d'acide gras (principalement le valproate) et le risque de :
 - . spina bifida (isolés : OR = 5,97 (3,68 – 9,67) ; polymalformations : OR = 5,30 (1,51 – 18,61)),
 - . hypospadias (isolés : OR = 1,80 (1,04 – 3,11) ; polymalformations : OR = 5,76 (2,72 – 12,21))
 - . polydactylie (OR = 4,16 (1,63 – 10,58))
- entre les dérivés carboxamide (principalement la carbamazépine) et le risque de :
 - . fentes palatines (isolées : OR = 2,33 (1,12 – 4,84))
 - . spina bifida (isolés : OR = 2,44 (1,04 – 5,74))
- entre les dérivés barbituriques et le risque de:
 - . fentes labiopalatines isolées (OR = 3,59 (2,06 – 6,23))

A noter que d'autres associations, statistiquement significatives, mais pour lesquelles le nombre d'exposés est inférieur à 10 ont été rapporté :

- entre les antiépileptiques dérivés d'acide gras (principalement le valproate) et le risque de cranyosinostose, de fentes palatines, d'anomalies des membres et d'anomalies du débit cardiaque ;
- entre les dérivés carboxamide (principalement la carbamazépine) et le risque de microcéphalie ;
- entre les dérivés barbituriques et le risque d'anomalies du débit cardiaque, microcéphalie et communication interauriculaire ;
- entre les dérivés hydantoïnes et le risque de microcéphalie.

En outre, les auteurs précisent les limites de cette étude (évaluation rétrospective de l'exposition, biais d'indication, non prise en compte de facteurs de risque potentiels (tabagisme, prise ou non d'acide folique, alcool) en précisant que les associations constituent des signaux quant à la sur-représentation de certains types de malformations spécifiques par rapport aux autres médicaments.

Dean *et al.*, 2002. Cohorte rétrospective écossaise d'enfants âgés de 2 jours à 39 ans (moyenne de 9 ans), nés de mères épileptiques ayant accouchés entre 1976 et 2000 (taux de participation 58 %). Parmi les 299 grossesses (293 naissances vivantes), 38 n'ont pas été exposées aux antiépileptiques, 210 (205 naissances vivantes) ont été exposées à un antiépileptique en monothérapie et 51 (50 naissances vivantes) ont été exposées à des antiépileptiques en polythérapie. Le groupe contrôle

est constitué des 38 enfants nés de mères épileptiques mais non exposés aux antiépileptiques (frères ou sœurs des exposés ; dans 22 cas le diagnostic de l'épilepsie a eu lieu après la naissance).

Concernant le risque malformatif (Tableau 86), les auteurs n'observent pas de différence statistiquement significative entre la fréquence de malformations majeures chez les exposés (13,8 %) et les non exposés (5,3 %) ; ni entre les sous-groupes de traitement (10,6 % pour le valproate ; 11,4 % pour la carbamazépine ; 9,8 % pour le phénobarbital ; 16 % pour la phénytoïne) et les non exposés. *A contrario*, les enfants exposés à une polythérapie ont un risque accru de malformations (46 % ; $p = 0,012$). Les auteurs rapportent une augmentation statistiquement significative de risque de dysmorphie faciale chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie ($p = 0,029$) ou au valproate en monothérapie ($p = 0,005$) ou à une polythérapie ($p = 0,025$) par comparaison aux enfants nés de mères épileptiques mais non exposés aux antiépileptiques. Les auteurs observent que la carbamazépine tend à être associée aux malformations suivantes : dislocation de la hanche, cardiaque et fente palatine sous muqueuse et le valproate aux pieds bots, anomalies des membres et anomalies génitales (hypospadias, cryptorchidie, hydrocèle).

[Matalon et al., 2002](#), réalisent une revue de la littérature (dans Medline) des données disponibles sur les risques liés à l'exposition *in utero* à la carbamazépine (en monothérapie ou en polythérapie). Sont sélectionnées les études prospectives et de langue anglaise. Les auteurs identifient 16 études, regroupant un total de 1255 grossesses exposées à la carbamazépine, parmi lesquelles sont rapportées 85 malformations congénitales, soit 6,7 %, *versus* 2,3 % dans la population contrôle (non épileptique) et 2,75 % chez les femmes épileptiques non traitées. En ne considérant que les expositions à la carbamazépine en monothérapie, un taux de 5,5 % de malformation est rapporté (44/797), avec une différence statistiquement significative par rapport aux contrôles. Parmi les 765 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie, les malformations les plus fréquemment rapportées sont les malformations cardiaques (1,83 % des enfants exposés), les anomalies du tractus urinaire (0,78 % des enfants exposés) et les anomalies du système nerveux central (0,52 % des enfants exposés). Les auteurs observent également une augmentation statistiquement significative de risque de naissances prématurées (< 38 semaines) et d'âge gestationnel à la naissance, mais pas d'avortements spontanés.

[Medveczky et al., 2004](#) ont conduit une étude cas témoin concernant les anomalies de fermeture du tube neural à partir des données du Registre hongrois des malformations congénitales, sur la période 1980 – 1996. Les cas incluent 1202 anomalies de fermeture du tube neural (anencéphalie, spina bifida et encéphalocèle). Deux populations témoins sont considérées : i) 22475 fœtus/enfants présentant une malformation autre que celles de la population cible et ii) 38151 enfants nés sans malformation appariés sur le sexe, le lieu de résidence et la semaine de naissance dans l'année. Il convient de noter qu'aucune distinction n'est faite entre les expositions en mono- et en polythérapie. Parmi les antiépileptiques étudiés (barbituriques, carbamazépine, diazépam, phénytoïne, primidone et valproate), les auteurs rapportent une utilisation plus fréquente de carbamazépine (OR = 7,1 (1,9 – 23,5)), diazépam (OR = 2,9 (1,9 – 4,3)) et valproate (OR = 11,1 (2,2 – 57,5)) chez les cas par comparaison à la population sans malformation. Cette augmentation n'est plus statistiquement significative pour le diazépam en excluant les dossiers uniquement renseignés par la mère. Par comparaison aux enfants présentant une malformation autre que celles de la population cible, une augmentation, à la limite de la significativité est rapportée pour la carbamazépine (OR = 3,1 (1,0–11,4)) et le valproate (OR = 3,9 (1,0 – 16,1)).

[Puho et al., 2007](#) ont conduit une étude cas témoin concernant les fentes orales à partir des données du Registre hongrois des malformations congénitales, sur la période 1980 – 1996. Les cas incluent 1374 cas de fente labiale (avec ou sans fente palatine) et 566 cas de fente palatine postérieure. Deux populations témoins sont considérées : i) 20868 fœtus/enfants présentant une malformation autre que celles de la population cible (avec ajustement sur l'âge maternel, la parité et la survenue de rhume/grippe pendant le 2nd ou 3^{ème} mois de grossesse) et ii) 38151 enfants nés sans malformation appariés sur le sexe, le lieu de résidence et la semaine de naissance dans l'année. Il convient de noter qu'une distinction n'est faite entre les expositions en mono- et en polythérapie.

Parmi les cas de fentes faciales (avec ou sans fente palatine), les auteurs rapportent une utilisation plus fréquente de phénobarbital (POR = 2,1 (1,2 – 3,8)) ou de phénytoïne (POR = 3,0 (1,5 – 5,8)), au 2nd ou 3^{ème} mois de grossesse, par comparaison à la population sans malformation. Cette association persiste pour la phénytoïne, par comparaison au groupe témoin « malformé », mais pas pour le phénobarbital. Il convient de noter que seuls ces 2 antiépileptiques ont été étudiés, car utilisés par au moins 0,5 % des mères incluses dans la population « cas ».

Parmi les cas de fentes palatines postérieures, les auteurs rapportent une utilisation plus fréquente de carbamazépine au 3^{ème} ou 4^{ème} mois de grossesse par comparaison au groupe témoin « malformé » (POR = 8,4 (2,4 – 29,8)) et à la population sans malformation (POR = 13,7 (3,9 – 47,5)). Aucune différence statistique n'est rapportée pour le phénobarbital.

En restreignant l'analyse aux expositions pendant la période critique, sont confirmées les associations entre la phénytoïne et fentes faciales (avec ou sans fente palatine) et entre la carbamazépine et les fentes palatines postérieures.

Werler *et al.*, 2011 ont conduit une étude cas témoin à partir des données recueillies dans le cadre de l'étude nationale sur la prévention des anomalies congénitales (*National Birth Defects Prevention Study*) conduite aux Etats-Unis. L'étude inclut 18182 cas (définis comme présentant une des 30 malformations majeures considérées et excluant les malformations chromosomiques) et 6622 témoins non malformés, avec une naissance prévue entre octobre 1997 et décembre 2005. Les types de malformations sont groupés en 5 catégories : anomalies de fermeture du tube neural (n = 1116 cas), fentes faciales (n = 2460 cas), anomalies cardiaques (n = 7213 cas), hypospadias (n = 1214 cas) et autres anomalies (n = 5113 cas). Les estimations de risque ont été ajustées sur l'ethnicité, le tabagisme, la supplémentation en acide folique et le revenu. A noter que le niveau d'éducation, l'âge maternel, l'indice de masse corporel, la consommation d'alcool et le diabète pré-gestationnel ont également été testés, mais n'ont pas été retenus puisque entraînant une modification des estimations de risque inférieure 10 %. Une augmentation statistiquement significative de risque d'anomalies de fermeture du tube neural, de fentes faciales et d'anomalies cardiaques est rapportée chez les femmes exposées à des antiépileptiques au 1^{er} trimestre par comparaison aux femmes non épileptiques non traitées par antiépileptiques. Aucune augmentation de risque n'est rapportée chez les femmes épileptiques non traitées. L'exposition au valproate au 1^{er} trimestre de grossesse est associée à un sur-risque statistiquement significatif d'anomalies de fermeture du tube neural (ORa = 9,7 (3,4 – 27,5)) et de fentes orales (ORa = 4,4 (1,6 – 12,2)). Une augmentation du risque d'hypospadias et d'anomalies cardiaques est rapportée, sans atteindre la significativité statistique. En restreignant l'analyse aux femmes exposées au valproate, sans antécédent de convulsions, un sur-risque statistiquement significatif d'anomalies de fermeture du tube neural, de fentes orales et d'hypospadias est rapporté. L'exposition à la carbamazépine au 1^{er} trimestre de grossesse est associée à un sur-risque statistiquement significatif d'anomalies de fermeture du tube neural (ORa = 5,0 (1,9 – 12,7)). Aucune association statistiquement significative n'est rapportée entre la phénytoïne et la lamotrigine et les types de malformations étudiés, mais le nombre de cas et de témoins reste faible. Ces analyses ont été réalisées sans distinction entre les mono et les polythérapies. Néanmoins, les auteurs précisent qu'une large majorité de cas et de témoins ont été exposés aux antiépileptiques en monothérapie et que la sous analyse chez les femmes exposées en monothérapie ne modifie pas sensiblement les résultats, à l'exception d'une diminution de risque pour les anomalies de fermeture du tube neural.

Gilboa *et al.*, 2011. Revue systématique et méta-analyse des données concernant l'utilisation de valproate et de carbamazépine chez les femmes en âge de procréer et le risque spécifique de certaines malformations lié à leur utilisation au cours de la grossesse. La recherche bibliographique a été réalisée début 2011, dans Medline et Embase et a permis de retenir 25 articles relatifs au risque spécifique de certaines malformations lié à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques. Les données concernant principalement i) le risque de spina bifida et de fentes palatines et ii) le valproate et la carbamazépine, il a été choisi de se focaliser sur ces 2 types de malformations et ces 2 antiépileptiques. Finalement, parmi les 14 articles identifiés et après exclusion de 7 articles en raison de l'absence de définition claire du groupe non exposé, de la prise d'autres antiépileptiques ou de l'absence d'intervalle de confiance, les auteurs retiennent 7 articles (Arpino *et al.*, 2000 ; Medveczky *et al.*, 2004 ; Puho *et al.*, 2007 ; Jentink *et al.*, 2010 (x2) ; Lisi *et al.*, 2010 et Colvin *et al.*, 2011). En compilant les données, les auteurs trouvent les estimations de risque suivantes :

- valproate et spina bifida : OR = 11,9 (4,0 – 21,2) (5 études ; 10 estimations de risque)
- valproate et fentes palatines : OR = 5,8 (3,3 – 9,5) (2 études ; 5 estimations de risque)
- carbamazépine et spina bifida : OR = 3,6 (1,3 – 7,8) (4 études ; 6 estimations de risque)
- carbamazépine et fentes palatines : OR = 2,4 (1,1 – 4,5) (2 études ; 3 estimations de risque).

Koo et Zavras, 2013. Il s'agit d'une étude rétrospective de disproportionnalité à partir de la base de données des effets insérables de la FDA, sur la période 2004 - 2009. Le but est d'identifier des signaux de sécurité concernant les malformations orales ou de la mâchoire. L'analyse consiste à comparer la fréquence d'un type d'effet indésirable par rapport à la fréquence de tous les autres effets indésirables contenus dans la base de données. S'agissant des malformations de la mâchoire, 10 spécialités, pour

lesquelles l'OR sur la base des cas notifiés (ROR pour *reporting odd ratio*) est supérieur à 1 ont été détectées, dont l'acide valproïque (3 spécialités : ROR entre 71 et 115 suivant les spécialités) et dans une moindre mesure, la gabapentine (ROR de 8,6) et la lamotrigine (ROR de 8). De la même manière, concernant les malformations orales, 11 spécialités, pour lesquelles le ROR est supérieur à 1 ont été détectées, dont l'acide valproïque (3 spécialités : ROR entre 106 et 356 suivant les spécialités) et le topiramate (ROR de 54) et dans une moindre mesure, la lamotrigine (ROR de 11 ou 16 suivant les spécialités). Les auteurs soulignent qu'il s'agit d'une étude de détection de potentiel signal, qui ne peut établir d'association au sens épidémiologique. Ils soulignent également que la fréquence est trop faible (< 4) pour permettre de calculer un intervalle de confiance (à l'exception de l'acide valproïque), et atteindre la significativité statistique. D'autre part, cette étude pâtit du manque d'information sur les antécédents des patients, la durée et la nature du traitement (notamment en termes de traitements concomitants), ne permettant pas d'identifier et d'analyser les facteurs de risque potentiel.

Thomas *et al.*, 2008 Etude prospective concernant les malformations cardiaques chez les enfants nés de mères épileptiques, conduite à partir du Registre Epilepsie et Grossesse Kerala (Inde), sur la période 1988 - 2004. Les femmes ont été incluses en période pré-conceptionnelle ou pendant la grossesse et ont été suivies pendant la grossesse, l'accouchement puis jusqu'à l'âge de 6 ans. La présence ou non de malformations a été examinée à l'âge de 3 mois, puis un examen clinique et échocardiographique a été réalisé par un cardiologue (en aveugle en ce qui concerne l'exposition aux antiépileptiques). Sur la période d'étude, 740 grossesses ont été colligées, parmi lesquelles : 593 naissances vivantes (ayant conduit à 15 décès néonataux), 33 avortements spontanés, 12 avortements pour raison maternelle ou sociale, 3 avortements suite au dépistage de malformation, 13 morts intra-utérines, 48 grossesses en cours, 38 perdues de vue et 47 enfants exclus car d'âge inférieur à 3 mois. Une malformation cardiaque a été détectée chez 36 des 462 enfants ayant eu un examen échocardiographique (avec ou sans exposition aux antiépileptiques, en mono ou polythérapie), soit 7,8 % (5,5 – 10,6 %). Les auteurs ne rapportent pas d'augmentation de risque de malformations cardiaques quel que soit l'antiépileptique (administré en monothérapie), mais notent une fréquence plus importante après une exposition *in utero* au valproate. La fréquence de malformations cardiaques par antiépileptique (administré en monothérapie) est rapportée ci-après :

	Malformations cardiaques	
	n	%
VPA monothérapie (N = 71)	7	9,9
CBZ monothérapie (N = 112)	7	6,3
PHE monothérapie (N = 31)	0	0
PB monothérapie (N = 43)	3	7
Autres monothérapies (N = 5)	0	0
Aucun antiépileptique (N = 75)	6	8

Tomson *et al.*, 2015 Revue de la littérature résumant les fréquences de 4 types de malformations (cardiaques, anomalies de fermeture du tube neural, fentes orales et hypospadias) observées dans les registres « Epilepsie & Grossesse ».

Table 1a
Prevalence, n (%), of more common specific major congenital malformations among infants exposed to lamotrigine monotherapy.

Source	Cardiovascular	Orofacial clefts	Hypospadia*	Neural tube defects	Others
EURAP [19]	8 (0.63)	2 (0.16)	4 (0.31)	0	
NAAPR [20]	3 (0.19)	7 (0.45)	0	2 (0.13)	
UK Ireland [21–23]	9 (0.4)	2 (0.1)	10 (0.5)	2 (0.1)	
GSK International [12]	11 (0.61)	2 (0.11)	2 (0.11)	3 (0.17)	

* NAAPR only included male offspring as denominator.

Table 1b
Prevalence, n (%), of more common specific major congenital malformations among infants exposed to carbamazepine monotherapy.

Source	Cardiovascular	Orofacial clefts	Hypospadia*	Neural tube defects	Others
EURAP [19]	22 (1.57)	2 (0.14)	9 (0.64)	5 (0.36)	
NAAPR [20]	3 (0.29)	5 (0.48)	1 (0.19)	3 (0.29)	
UK Ireland [21–23]	14 (0.8)	4 (0.2)	5 (0.3)	4 (0.2)	

* NAAPR only included male offspring as denominator.

Table 1c
Prevalence, n (%), of more common specific major congenital malformations among infants exposed to valproate monotherapy.

Source	Cardiovascular	Orofacial clefts	Hypospadia*	Neural tube defects	Others
EURAP [19]	22 (2.18)	4 (0.40)	17 (1.68)	11 (1.09)	
NAAPR [20]	8 (2.5)	4 (1.2)	5 (3.1)	4 (1.2)	
UK Ireland [21–23]	14 (1.1)	13 (1.1)	15 (1.2)	13 (1.1)	

* NAAPR only included male offspring as denominator.

Table 1d
Prevalence, n (%), of more common specific major congenital malformations among infants exposed to phenobarbital monotherapy.

Source	Cardiovascular	Orofacial clefts	Hypospadia*	Neural tube defects	Others
EURAP [19]	6 (2.76)	1 (0.46)	1 (0.46)	1 (0.46)	
NAAPR [20]	5 (2.5)	4 (2.0)	1 (0.97)	0	

* NAAPR only included male offspring as denominator.

Table 1e
Prevalence, n (%), of more common specific major congenital malformations among infants exposed to levetiracetam monotherapy.

Source	Cardiovascular	Orofacial clefts	Hypospadia	Neural tube defects	Others
NAAPR [20]	1 (0.22)	0	0	1 (0.22)	
UK Ireland [21–23]	0	0	0	0	

Tomson *et al.*, 2016 Compilation des données issues de 32 études prospectives ou de registres nationaux de naissance résumant les fréquences de 4 types de malformations (cardiaques, anomalies de fermeture du tube neural, fentes orales et hypospadias) de la carbamazépine, de la lamotrigine, des barbituriques, de la phénytoïne, du valproate, du levetiracetam et du topiramate.

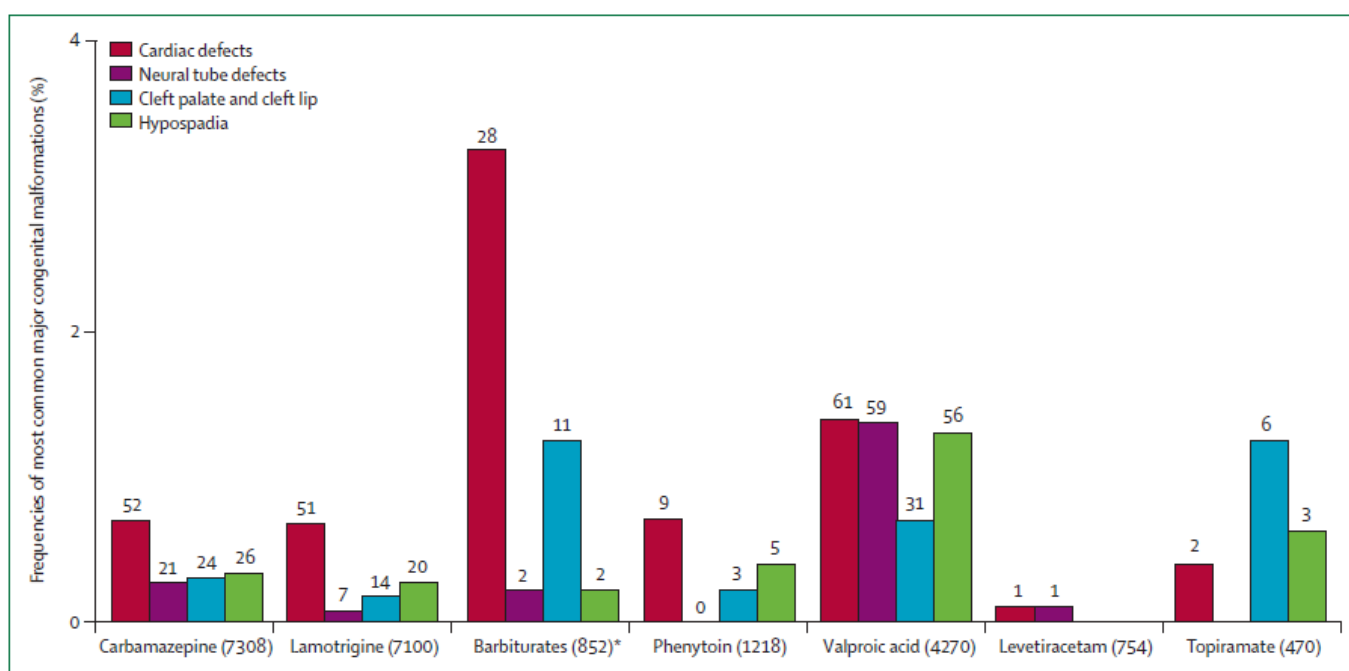


Figure 2: Most common major congenital malformations associated with prenatal monotherapy exposure to widely used antiepileptic drugs

The number of exposed fetuses or infants are shown in parenthesis for each antiepileptic drug, and the number of those with specific malformations are shown on top of the bars. Based on combined data from 32 prospective cohort studies or national birth registers.^{38-43,45-70} * Barbiturates include phenobarbital, methyl-phenobarbital, and primidone.

[Weston et al., 2016](#). Revue de la littérature et méta-analyses réalisées à partir des données publiées jusqu'en septembre 2015. Sont incluses les études de cohortes prospectives, des études de cohortes constituées à partir des registres de grossesse et les essais cliniques randomisés, constituées de femmes épileptiques traitées par antiépileptique en monothérapie. Deux groupes contrôles sont considérés : les femmes non épileptiques et les femmes épileptiques non traitées par antiépileptique au cours de leur grossesse, puis des comparaisons entre les antiépileptiques sont réalisées. Le critère principal étudié est le taux de malformations majeures. Quatre groupes de malformations (anomalie de fermeture du tube neural, malformations cardiaques, fentes faciales/malformations craniofaciales et les malformations du squelette ou des membres) ont également été étudiés en critère secondaire. La revue de la littérature a permis d'identifier 50 études publiées, dont 31 utilisées pour réaliser les méta-analyses. S'agissant des types de malformations, les auteurs rapportent un excès de risque :

- des 4 groupes de malformations (anomalie de fermeture du tube neural, malformations cardiaques, fentes faciales/malformations craniofaciales et les malformations du squelette ou des membres) chez les enfants exposés *in utero* au valproate ;
- de fentes faciales/malformations craniofaciales chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ;
- de malformations cardiaques chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital.

2 Etudes portant spécifiquement sur un antiépileptique

2.1 Carbamazépine

Jones *et al.*, 1989 étudient les issues de grossesses de femmes enceintes exposées à la carbamazépine au 1^{er} trimestre et s'étant renseigné sur sa tératogénicité auprès du registre Californien sur les agents tératogènes. L'étude inclut d'une part, 8 cas rétrospectifs d'enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (dont 4 exposés en monothérapie) et d'autre part 72 grossesses prospectives (dont 25 exposées en monothérapie). Parmi les 35 enfants nés vivants et examinés par les auteurs, 9 cas d'hypoplasie des ongles, 9 cas d'écanthus, 4 cas de fentes palpébrales orientées en haut et en dehors, 4 cas de nez court avec un large philtrum, 4 cas de microcéphalie et 1 malformation cardiaque. D'autre part des retards de développement sont rapportés chez 5 des 25 enfants examinés. Les auteurs concluent à l'existence d'un profil malformatif, incluant des anomalies cranio-faciales (11 % chez les enfants exposés en monothérapie), des hypoplasies des ongles (26 % chez les enfants exposés en monothérapie) et un retard développemental (20 % chez les enfants exposés en monothérapie).

Diav-Citrin *et al.*, 2001 ont mené une étude prospective chez 210 femmes enceintes ayant contacté le Service d'information israélien sur les agents tératogènes, entre 1989 et 1999. Les issues de grossesses de ces femmes traitées par carbamazépine sont comparées à celles de 210 femmes (appariées sur l'année, l'âge gestationnel et l'âge maternel au moment de l'appel) ayant contacté le Service pendant la même période mais au sujet d'exposition à des agents non tératogènes. Les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative en termes de taux d'avortement, taux de malformations majeures (7 % *versus* 3,2 %) et âge gestationnel à l'accouchement, mais mettent en exergue un poids de naissance inférieur et un taux supérieur d'avortements volontaires, chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine par comparaison au groupe contrôle apparié (n = 210). A noter que le taux de malformations majeures est statistiquement supérieur dans le groupe carbamazépine par comparaison au groupe contrôle « général » (non apparié ; n = 629). De la même manière, les auteurs rapportent un taux élevé de malformations cardiaques chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (2,9 %). Cette fréquence n'étant pas statistiquement différente par comparaison au groupe contrôle apparié, mais le devient en élargissant la comparaison au groupe contrôle « général » (RR = 4,17 (1,13 - 15,36)). Il convient de noter que parmi les 143 femmes exposées à la carbamazépine en monothérapie, 9 cas de malformations sont rapportés (6,3 %).

Matalon *et al.*, 2002, réalisent une revue de la littérature (dans Medline) des données disponibles sur les risques liés à l'exposition *in utero* à la carbamazépine (en monothérapie ou en polythérapie). Sont sélectionnées les études prospectives et de langue anglaise. Les auteurs identifient 16 études, regroupant un total de 1255 grossesses exposées à la carbamazépine, parmi lesquelles sont rapportées 85 malformations congénitales, soit 6,7 %, *versus* 2,3 % dans la population contrôle (non épileptique) et 2,75 % chez les femmes épileptiques non traitées. En ne considérant que les expositions à la carbamazépine en monothérapie, un taux de 5,5 % de malformation est rapporté (44/797), avec une différence statistiquement significative par rapport aux contrôles. Parmi les 765 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie, les malformations les plus fréquemment rapportées sont les malformations cardiaques (1,83 % des enfants exposés), les anomalies du tractus urinaire (0,78 % des enfants exposés) et les anomalies du système nerveux central (0,52 % des enfants exposés). Les auteurs observent également une augmentation statistiquement significative de risque de naissances prématurées (< 38 semaines) et d'âge gestationnel à la naissance, mais pas d'avortements spontanés.

Jentink *et al.*, 2010. Etude cherchant à identifier malformations spécifiquement associées à l'utilisation de la carbamazépine au 1^{er} trimestre de la grossesse. Pour ce faire, les auteurs ont conduit une analyse des données disponibles dans la littérature scientifique puis ont réalisé une étude cas-témoin sur la base des données du Réseau européen de surveillance des anomalies congénitales (EUROCAT).

La revue de la littérature, réalisée à partir de Pubmed, Web of science et Embase a permis d'identifier respectivement 44, 141 et 30 publications, parmi lesquelles, 8 études de cohorte pour lesquelles, il a été possible d'établir une liste de chacune des malformations observées (Samren *et al.*, 1997 ; Diav-Citrin *et al.*, 2001 ; Kaaja *et al.*, 2003 ; Sabers *et al.*, 2004 ; Wide *et al.*, 2004 ; Meador *et al.*, 2006 ; Morrow *et al.*, 2006 et Vajda *et al.*, 2007). Ces 8 études concernent 2680 grossesses exposées à la carbamazépine en monothérapie, parmi lesquelles 101 enfants ayant une malformation, dont 89 classées comme majeures d'après EUROCAT. Sur la base de ces données, les auteurs rapportent une

fréquence de malformations de 3,3 % (2,7 – 4,2%) après exposition *in utero* à la carbamazépine au 1^o trimestre. Par comparaison aux grossesses incluses dans EUROCAT, les grossesses exposées à la carbamazépine ont un sur-risque statistiquement significatif de 5 types de malformations (sur les 49 sous-groupes de malformations étudiés), à savoir : les spina bifida ($p < 0,001$), les hypospadias ($p < 0,001$), les anomalies du retour veineux pulmonaire ($p < 0,001$), les hernies diaphragmatiques ($p = 0,007$) et les fentes labiales (avec ou sans fente palatine) ($p = 0,012$).

L'étude cas-témoin a été réalisée à partir des données EUROCAT compilant les données de 19 registres européens, sur la période 1995 – 2005 et se focalisent sur les 5 types de malformations identifiées dans la revue de la littérature. En comparant les expositions à la carbamazépine (en monothérapie au 1^o trimestre) aux grossesses non exposées à un antiépileptique, cette étude confirme l'excès de risque de spina-bifida ($ORa = 2,6$ (1,2 – 5,3) par comparaison aux enfants présentant des malformations non chromosomiques et $ORa = 4,2$ (1,5 - 11,2) par comparaison aux enfants présentant des malformations chromosomiques). La différence de risque n'est pas statistiquement significative pour les autres malformations. *A contrario*, les auteurs montrent que le risque de spina bifida et d'hypospadias est inférieur pour les grossesses exposées à la carbamazépine par rapport à celles exposées au valproate. De la même manière, le risque de fentes faciales chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine apparaît statistiquement inférieur à celui observé chez les femmes exposées aux autres monothérapies antiépileptiques (en excluant le valproate). A noter que pour cette dernière comparaison, la moitié des cas non exposés à la carbamazépine et au valproate ont été exposés au phénobarbital, qui augmente le risque de fentes faciales.

Werler *et al.*, 2011 ont conduit une étude cas témoin à partir des données recueillies dans le cadre de l'étude nationale sur la prévention des anomalies congénitales (*National Birth Defects Prevention Study*) conduite aux Etats-Unis. L'étude inclut 18182 cas (définis comme présentant une des 30 malformations majeures considérées et excluant les malformations chromosomiques) et 6622 témoins non malformés, avec une naissance prévue entre octobre 1997 et décembre 2005. Les types de malformations sont groupés en 5 catégories : anomalies de fermeture du tube neural ($n = 1116$ cas), fentes faciales ($n = 2460$ cas), anomalies cardiaques ($n = 7213$ cas), hypospadias ($n = 1214$ cas) et autres anomalies ($n = 5113$ cas). Les estimations de risque ont été ajustées sur l'ethnicité, le tabagisme, la supplémentation en acide folique et le revenu. A noter que le niveau d'éducation, l'âge maternel, l'indice de masse corporel, la consommation d'alcool et le diabète pré-gestationnel ont également été testés, mais n'ont pas été retenus puisque entraînant une modification des estimations de risque inférieure 10 %. Une augmentation statistiquement significative de risque d'anomalies de fermeture du tube neural, de fentes faciales et d'anomalies cardiaques est rapportée chez les femmes exposées à des antiépileptiques au 1^o trimestre par comparaison aux femmes non épileptiques non traitées par antiépileptiques. Aucune augmentation de risque n'est rapportée chez les femmes épileptiques non traitées. L'exposition au valproate au 1^o trimestre de grossesse est associée à un sur-risque statistiquement significatif d'anomalies de fermeture du tube neural ($ORa = 9,7$ (3,4 – 27,5)) et de fentes orales ($ORa = 4,4$ (1,6 – 12,2)). Une augmentation du risque d'hypospadias et d'anomalies cardiaques est rapportée, sans atteindre la significativité statistique. En restreignant l'analyse aux femmes exposées au valproate, sans antécédent de convulsions, un sur-risque statistiquement significatif d'anomalies de fermeture du tube neural, de fentes orales et d'hypospadias est rapporté. L'exposition à la carbamazépine au 1^o trimestre de grossesse est associée à un sur-risque statistiquement significatif d'anomalies de fermeture du tube neural ($ORa = 5,0$ (1,9 – 12,7)). Aucune association statistiquement significative n'est rapportée entre la phénytoïne et la lamotrigine et les types de malformations étudiés, mais le nombre de cas et de témoins reste faible. Ces analyses ont été réalisées sans distinction entre les mono et les polythérapies. Néanmoins, les auteurs précisent qu'une large majorité de cas et de témoins ont été exposés aux antiépileptiques en monothérapie et que la sous analyse chez les femmes exposées en monothérapie ne modifie pas sensiblement les résultats, à l'exception d'une diminution de risque pour les anomalies de fermeture du tube neural.

Kroes *et al.*, 2002. Suite à une publication décrivant 4 cas de malformations congénitales oculaires, ont réalisé une étude basée sur les données du registre de malformations du Nord des Pays-Bas incluses dans EUROCAT. Les malformations étudiées sont les anophtalmies, les microophtalmies, les colobomes oculaires (iris, papille optique ou cristallin). Sur la période d'étude (1981 – 1999), les auteurs rapportent 288094 naissances (vivantes ou non) survenues dans la région d'étude, parmi lesquelles 7348 enfants ou fœtus présentant au moins une malformation congénitale, dont 77 avec une des malformations oculaires étudiées. Aucun de ces enfants n'a été exposé à la carbamazépine. A noter que parmi les 7348 enfants ou fœtus présentant au moins une malformation congénitale, 7 mères ont été traitées par

carbamazépine au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, sans qu'il ne soit rapporté de malformation oculaire chez leurs enfants. Les auteurs réalisent également une revue des données dans la littérature scientifique, sans retrouver de malformations oculaires parmi les 11 études publiées (1046 cas d'exposition à la carbamazépine au cours de la grossesse). De même, il n'est pas identifiée d'association entre l'exposition à la carbamazépine et les malformations oculaires au sein de la base de données internationale de malformations et d'exposition aux médicaments (*International database on malformations and drug exposure, MADRE*), recensant 8005 cas de malformations, dont 46 ayant été exposés à la carbamazépine au 1^{er} trimestre de grossesse. Néanmoins, un case-report d'anophtalmie bilatérale (associée à d'autres malformations) après exposition *in utero* à la carbamazépine (800 mg/j), viagabatrén et dexaméthasone est retrouvé dans la littérature. Les auteurs concluent que les données disponibles ne vont pas dans le sens d'une association entre l'exposition à la carbamazépine et les malformations oculaires étudiées, mais soulignent qu'au regard de la faible prévalence de ce type de malformations et la faible prévalence de l'exposition à la carbamazépine, il est difficile d'exclure ce risque.

2.2 Topiramate

[Ornoy et al., 2008](#) Etude basée sur les appels reçus par le centre d'information sur la tératogénicité Israélien, entre janvier 1996 et décembre 2006, concernant topiramate. Les issues de grossesses des femmes enceintes exposées au topiramate (n = 52 ; 29 en monothérapie et 23 en polythérapie) ont été comparées à celles des femmes ayant appelé pendant la même période mais n'ayant pas été traitées par une substance tératogène (n = 212 grossesses dont 198 naissances vivantes). Chez les 52 femmes exposées au topiramate (dont une grossesse gémellaire), ont été rapportées :

- 6 avortements spontanés (11,3 %),
- 5 avortements volontaires (9,4 %),
- 1 grossesse ectopique
- 41 naissances vivantes, dont 4 malformations majeures ($4/41 = 9,8\%$) parmi lesquelles 2 malformations non génétiques ($2/41 = 4,9\%$; 1 cas de « pulmonary artery stenosis » (475 mg/j de topiramate) et 1 cas de « multiple brain cysts » (50 mg de topiramate + 800 mg/j valproate + 1 mg/j de clonazepam) chez un enfant décédant à J2 post partum).

Les auteurs rapportent une augmentation statistiquement significative d'avortements spontanés, qui n'est plus significative après ajustement sur l'âge gestationnel lors de l'appel, l'âge maternel, les antécédents d'avortements et le tabagisme ; un poids à la naissance statistiquement inférieur au groupe contrôle. Le taux de malformations congénitales majeures, le taux de prématurité et l'âge gestationnel à la naissance ne diffèrent pas de ceux du groupe contrôle. Pas de distinction entre les expositions au topiramate en mono- et polythérapie.

[Hunt et al., 2008](#). Ce registre a été initié en 1996 à Belfast (Irlande du Nord) ([Holmes et al., 2005](#)). En 2007, ce registre et le registre Irlandais (*Irish Epilepsy and Pregnancy Register*, initié en 2001 et utilisant la même méthodologie) ont été réunis ([Campbell et al., 2014](#)). Il s'agit d'un registre observationnel, prospectif. La conception initiale consistait à seulement inclure les nouveaux antiépileptiques, mais a finalement été étendu à l'ensemble des antiépileptiques. Le but premier est de déterminer le risque relatif de malformations majeures entre chaque antiépileptique. L'objectif secondaire est d'examiner le risque malformatif associé avec chacun des antiépileptiques en fonction de la dose, du risque de convulsions et de l'utilisation d'acide folique. Les inclusions peuvent se faire par les femmes elles-mêmes ou *via* leur médecin. Les grossesses chez les femmes épileptiques ne sont incluses que si l'issue n'est pas connue. Les données sont recueillies à 2 reprises : à l'inclusion puis 3 mois après l'accouchement (information recueillie auprès du médecin généraliste, à qui les médecins spécialistes transmettent l'ensemble des informations). Le site internet du registre est le suivant : www.epilepsyandpregnancy.co.uk ([Holmes et al., 2005](#)). En Août 2014, le registre comptabilisait plus de 10130 femmes.

Le registre inclut les grossesses des femmes épileptiques, traitées ou non par antiépileptiques, en mono- ou polythérapie au 1^{er} trimestre de grossesse. Sont exclues les grossesses recueillies rétrospectivement, celles pour lesquelles un traitement antiépileptique n'a été administré qu'au 2nd ou 3^{ème} trimestre de grossesse.

Les résultats de l'ensemble de ce registre ont été publiés en 2006 ([Morrow et al., 2006](#)) puis une mise à jour a été publiée en 2008 pour le topiramate ([Hunt et al., 2008](#)). Sur la période 1996 – 2005, [Morrow et al., 2006](#) font état de 2 malformations majeures parmi les 28 femmes exposées au topiramate en

monothérapie au 1^{er} trimestre, soit un taux de malformations majeures de 7,1 % (2,0 % – 22,6 %). Par comparaison à la fréquence observée dans le groupe traité par carbamazépine (2,2 % ; 20/900), les auteurs rapportent une augmentation de risque, non statistiquement significative (ORa = 3,46 (0,73 - 16,39), avec ajustement sur l'âge à l'accouchement, la parité de la mère, les antécédents familiaux de malformations, l'utilisation péri-conceptionnelle d'acide folique et le sexe de l'enfant. En étendant la période d'étude (1996 - 2007), [Hunt et al., \(2008\)](#) rapportent 3 cas de malformations majeures chez les 70 femmes exposées au topiramate en monothérapie au 1^{er} trimestre, soit un taux de malformations majeures de 4,8 % (1,7 – 13,3 %). Dans cette étude, aucune comparaison n'a été établie avec un groupe contrôle.

[Green et al., 2012](#), à partir d'une étude rétrospective portant sur une période 2002-2010 identifient 870 expositions maternelles au topiramate et 3615 grossesses exposées à d'autres antiépileptiques au 1^{er} trimestre. Les groupes comparatifs sont formés de 26865 femmes avec migraines sans épilepsie, 2607 femmes épileptiques, 13062 diabétiques et 99761 femmes, tout venant. La fréquence des fentes orales est de 0,23 % avec le topiramate *versus* 0,17 % pour les autres antiépileptiques (RR =1,39 (0,28-6,85)), 0,16% pour les migraineuses, 0,231 % pour les épileptiques, 0,26% pour les diabétiques et 0,16% pour l'échantillon global. La fréquence de malformations majeures est respectivement de 4,25% (topiramate), 3,21% (autres antiépileptiques), 3,79% (migraineuses), 4,33 % (épileptiques), 6,58% (diabétiques) et 3,77% (global). Les auteurs concluent à une association faible ou inexistante entre l'exposition *in utero* au topiramate et le risque de malformations majeures ou de fentes orales, mais mentionnent que le faible nombre de cas et le caractère rétrospectif de l'étude limitent leurs résultats.

[Margulis et al., 2012](#) étudient les expositions au topiramate seul pendant la grossesse et le risque de fentes orales (labiales +/- palatines) à partir des données du Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (BDS) de 1997 à 2009 et du National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) de 1997 à 2007. Cette étude cas-témoins s'intéresse aux expositions en monothérapie et au premier trimestre et compare à l'absence d'utilisation d'antiépileptiques pendant la période péri-conceptionnelle entre les mères d'enfants porteurs de fentes et les mères-contrôles de chaque étude séparément puis en les poolant. Le BDS contient 785 cas de fentes parmi 10618 cas de malformations et 6986 contrôles, le NBDPS recense 2283 cas de fentes parmi 23333 cas de malformations et 8494 contrôles. S'agissant du risque global de malformations, en compilant les données des 2 sources, il ressort que parmi les 33620 enfants porteurs de malformations, 15 enfants ont été exposés au topiramate et que parmi les 15373 enfants nés sans malformation, 6 ont été exposés au topiramate, soit un OR = 1,01 (0,37 – 3,22). *A contrario*, une association est rapportée entre les fentes orales et l'exposition *in utero* au topiramate. Celle-ci n'est pas statistiquement significative en se basant sur les données du National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) (OR = 3,6 (0,7-20)), mais l'est en considérant les données du Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (BDS) (OR = 10,1 (1,1 - 129,2)) et en compilant les 2 sources de données (OR = 5,4 (1,5-20,1)). Les auteurs concluent à l'existence d'un risque de fentes orales associé à la prise de topiramate au premier trimestre.

[Hernandez-Diaz et al., 2010 \[Résumé\]](#) Etude basée sur le Registre Nord-américain antiépileptique et grossesse (North American AntiEpileptic Drug Pregnancy Registry). La fréquence de survenue d'issues anormales de grossesse chez les femmes enceintes exposées au topiramate en monothérapie a été comparée à la population contrôle (amis et familles non exposés aux antiépileptiques). Les données ont été recueillies par le biais d'enquêtes téléphoniques et confirmées par les dossiers médicaux. La prévalence des malformations majeures chez les femmes exposées au topiramate pendant le 1^{er} trimestre de grossesse est de 3,8 % (11/289) *versus* 1,3 % (5/372) dans le groupe contrôle, soit un risque relatif (RR) égal à 2,8 (1,0 - 8,1). Parmi les malformations : 4 fente labiales, dont 2 isolées (0,69 % pour une prévalence attendue de 0,07 %). La prévalence des faibles poids de naissance (< 2500 g) chez les enfants (exclusion des naissances gémellaires) sans malformation est de 9,8 % pour le groupe topiramate *versus* 3,6 % pour le groupe contrôle, soit un risque relatif égal à 2,7 (1,4 - 5,1). Le poids à la naissance des enfants exposés *in utero* au topiramate est en moyenne 307 g inférieurs à celui de la population contrôle (p < 0,001).

[Castilla-Puentes et al., 2014](#). Etude rétrospective portant sur les données de pharmacovigilance du laboratoire titulaire de l'Autorisation de mise sur la marché (Janssen), depuis la mise sur le marché (juillet 1995) et jusqu'au 30 avril 2011. Sont extraits de la base de pharmacovigilance les cas d'exposition au cours de la grossesse, à du topiramate en monothérapie, quel que soit la période d'exposition et l'indication. Sur la période, 1163 cas d'exposition ont été recensés, parmi lesquels 50 % dans l'indication épilepsie, 20% dans la migraine, 11% dans d'autres indications et 19 % pour lesquels

l'indication n'est pas précisée. Les issues de grossesses sont connues dans 50,6 % des cas (589/1163), parmi lesquelles :

- 97 avortements spontanés (16,5 %)
- 18 morts fœtales tardives (3,1 %)
- 430 naissances vivantes (73 %) parmi lesquelles 54 nouveau-nés présentant une ou des malformations (72 malformations, dont 21 cas de fentes labiales ou palatines).

Les auteurs précisent que les malformations les plus fréquemment rapportées dans cette série sont les fentes oro-faciales, les communications inter-ventriculaires et les hypospadias. Cette étude basée sur les données de pharmacovigilance, incluant des données colligées rétrospectivement ne permet pas d'estimer une fréquence de malformations, mais permet d'estimer si certaines malformations apparaissent sur-représentées par rapport aux autres, ce qui semble être le cas pour les fentes oro-faciales (aucune analyse statistique fournie).

[Mines et al., 2014](#) et [Tennis et al., 2015](#). Etude rétrospective établie par croisement de bases de données (de remboursement et de dossiers médicaux) sur la période 1997 – 2010. Trois cohortes sont construites :

- femmes enceintes exposées au topiramate au 1^{er} trimestre de grossesse (polythérapie antiépileptique chez 7 à 16 % de la population) ;
- femmes précédemment exposées à un ou des antiépileptiques, mais qui ne le sont plus depuis au moins 120 jours avant la date estimée de conception ;
- femmes enceintes appariées sur l'indication (par rapport aux femmes exposées au topiramate) et non exposées au topiramate au 1^{er} trimestre de grossesse (polythérapie antiépileptique dans moins de 2 % de la population).

L'exposition au 1^{er} trimestre de grossesse est définie en se basant sur l'hypothèse que la conception a lieu entre 259 et 287 jours avant la naissance pour les grossesses non gémellaires et entre 238 et 273 jours avant la naissance pour les grossesses gémellaires. Les malformations génétiques ou syndromiques sont exclues. Les potentiels facteurs de confusion considérés sont : l'année d'accouchement, l'indication du topiramate, l'âge maternel, le sexe de l'enfant, la région géographique, l'ethnicité et l'utilisation au 1^{er} trimestre de la grossesse, d'autres médicaments tératogènes connus, le tabagisme, la prématurité, la parité, le diabète, l'hypertension, l'obésité, la dispensation d'antagonistes de l'acide folique et la dispensation de valproate, carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. En regroupant les données des 4 centres, les fréquences de malformations sont de 5,5 % (4,49 – 6,51) chez les femmes exposées au topiramate au 1^{er} trimestre (107/1945), de 4,05 % (3,69 – 4,40) chez les femmes non exposées aux antiépileptiques pendant la grossesse, mais exposées avant la grossesse (513/13512) et de 3,39 % (3,09 – 3,70) chez les femmes appariées sur l'indication, non exposées au topiramate (462/13614). Parmi les malformations considérées, les auteurs rapportent un sur-risque statistiquement significatif de :

- fentes orales (Prevalence ratio : 2,8 (1,1 – 7,1)), communication auriculo-ventriculaire, d'obstruction urogénitale chez les patientes exposées au topiramate par rapport aux femmes non exposées aux antiépileptiques pendant la grossesse, mais exposées avant la grossesse ;
- fentes orales (Prevalence ratio : 6,5 (2,1 – 20,2)), communication inter ventriculaire ; communication auriculo-ventriculaire et d'hypospadias et de persistance du canal artériel chez les patientes exposées au topiramate par rapport aux femmes enceintes appariées sur l'indication et non exposées au topiramate au 1^{er} trimestre de grossesse.

Concernant les fentes orales, 7 cas sont identifiés parmi le 1945 femmes exposées au topiramate. En outre, [Mines et al., 2014](#) précisent qu'en excluant les femmes exposées en polythérapie de la cohorte des femmes exposées au topiramate, l'association est quelques peu atténuée, mais l'estimation de risque reste de l'ordre de 2,1 à 4,4. Les auteurs n'observent pas de différence de risque de fentes orales entre les femmes exposées à des doses de topiramate inférieures à 100 mg/dl et celles exposées à des doses supérieures ou égales à 100 mg/dl.

[Hernandez-Diaz et al., 2014](#) Etude basée sur le Registre Nord-américain antiépileptique et grossesse (North American AntiEpileptic Drug Pregnancy Registry), sur la période 1997-2012. Les données ont été recueillies par le biais de 3 enquêtes téléphoniques (à l'inclusion, à 7 mois de grossesse et à 8-12 semaines après la date attendue de l'accouchement). Les dossiers médicaux ont également été demandés (taux de réponse : 70 % des mères ont donné leur accord ; 65 % pour les neurologues et psychiatres ayant prescrit des antiépileptiques aux mères et de 59 % pour les pédiatres ayant suivi les enfants jusqu'à la 12^{ème} semaine de vie). La concordance est a été à 99 % entre les déclarations des mères et les dossiers médicaux (pour les mères ayant donné leur accord). L'étude est restreinte aux

grossesses non gémellaires, aux enfants nés non malformés et pour lesquels les données sont complètes. Le groupe exposé est composé des femmes exposées au topiramate ou au zonisamide en monothérapie. Deux groupes contrôles ont été constitués : femmes exposées à la lamotrigine (minimisant les biais liés à l'indication) et femmes non épileptiques et non exposées aux antiépileptiques (amies et familles des femmes incluses ; recrutement depuis 2003).

Sur la période d'étude, sont éligibles : 347 femmes exposées au topiramate en monothérapie ; 98 exposées au zonisamide en monothérapie et 1581 exposées à la lamotrigine en monothérapie. Par comparaison aux enfants exposés *in utero* à la lamotrigine, les auteurs rapportent :

- une diminution statistiquement significative ($p < 0,01$) du poids moyen à la naissance, respectivement de 221 g pour le topiramate en monothérapie et de 202 g pour le zonisamide en monothérapie ;
- une diminution de la taille à la naissance de 1 cm ($p < 0,01$) pour le topiramate en monothérapie et pour le zonisamide en monothérapie ;
- une augmentation des faibles poids à la naissance (< 2500 g) : 8,4 % *versus* 4,0 % pour le groupe non exposé et 4,7 % pour le groupe lamotrigine ($p < 0,01$) ;
- une augmentation des retards de croissance à la naissance (faibles poids pour l'âge gestationnel (SGA)) ($< 10^{\text{ème}}$ percentile), dont la prévalence est respectivement de 17,9% pour le topiramate en monothérapie ; 12,2 % pour le zonisamide en monothérapie *versus* 6,8 % pour la lamotrigine. Par comparaison à la lamotrigine, le risque relatif ajusté pour l'exposition au topiramate est de 2,4 (1,8 – 3,3) ; de 2,6 (1,8 – 3,6) en restreignant l'analyse aux non-fumeurs ; de 2,8 (2,0 – 3,9) en restreignant sur l'indication épilepsie. Par comparaison au groupe contrôle non exposé, le risque relatif est de 3,5 (2,1 – 5,7).

tandis que la durée de la grossesse n'est pas différente entre les groupes.

Les analyses de sensibilité sur la période d'exposition et la dose sont limitées par la taille de la population incluse :

- l'analyse de la période d'exposition au topiramate est limitée par le faible nombre de femmes arrêtant le traitement en cours de grossesse (principalement indication migraine), mais il est à noter que la prévalence de SGA est de 7,3 % chez les femmes ayant arrêté le topiramate avant le dernier trimestre et de 19,3 % pour celles l'ayant poursuivi ($p = 0,06$).
- l'analyse de sensibilité sur la dose ne montre de relation dose-effet (prévalence de SGA de 12% pour des doses de topiramate > 50 mg ($n = 59$) et 18,4 % pour des doses supérieures ($p = 0,273$).

L'analyse de sensibilité sur les polythérapies retrouve une prévalence de SGA de 10,7 % pour la lamotrigine (+ un autre antiépileptique, quelqu'il soit) ; 18,3 % pour le topiramate et 14,9 % pour le zonisamide.

Les auteurs émettent l'hypothèse que l'effet observé suite à une exposition prénatale au topiramate (augmentation des SGA et diminution de la taille, sans effet sur la durée de la grossesse) peut être soit secondaire à un effet sur la prise de poids maternel soit un effet direct sur le fœtus.

[Veiby et al., 2014](#) Etude basée sur le registre médical norvégien des naissances incluant tous les accouchements (> 12 semaines de grossesse). Les données sont collectées par le médecin traitant et la sage-femme à l'accouchement. Sur la période d'étude (1999 – 2011), 777785 accouchements ont été enregistrés et 1577 avortements thérapeutiques (malformations/chromosomiques). Les issues de grossesse des femmes enceintes exposées aux antiépileptiques ont été comparées au groupe contrôle composé des enfants non exposés nés de mères non épileptique. Le SGA est défini par un poids ajusté sur l'âge gestationnel inférieur au 10^{ème} percentile et la microcéphalie est défini par un périmètre crânien inférieur au 2,5^{ème} percentile. Les estimations de risque sont ajustées sur l'âge maternel, la parité, le tabagisme et les pathologies chroniques maternelles (autre que l'épilepsie).

Parmi la population exposées aux antiépileptiques ($n = 1989$ femmes ; 2559 accouchements et 2600 enfants), 90 femmes ont été exposées au topiramate pendant la grossesse. Parmi les antiépileptiques étudiés (lamotrigine, carbamazépine, valproate, lévétiracétam, clonazepam, oxcarbazépine, phénobarbital, gabapentine, phénytoïne, prégabaline, vigabatrine, éthosuximide, primidone, clobazam et autres), les effets sur les paramètres anthropométriques sont les plus marqués avec le topiramate :

- poids à la naissance inférieur (393 g en moyenne (259 g - 526 g) ; $p < 0,001$) ;
- taille à la naissance inférieure (2,2 cm en moyenne (1,6 cm – 2,9 cm) ; $p < 0,001$) ;

- périmètre crânien inférieur (1,5 cm en moyenne (1,1 cm – 1,9 cm) ; $p < 0,001$) ;

En ne considérant que les expositions au topiramate en monothérapie ($n = 48$) :

- SGA poids : 25 % *versus* 8,9 % soit $ORa = 3,29$ (1,70 – 6,39) ;
- Microcéphalie : 14,9 % *versus* 2,4 % soit $ORa = 7,21$ (3,23 - 16,1) ;
- 2 malformations majeures (4,2 % ; $ORa = 1,66$ (0,40 – 6,85)).

Les enfants nés de mères épileptiques non traitées ont un risque faiblement accru de SGA poids : 10,3 % *versus* 8,9 % soit $ORa = 1,15$ (1,03 – 1,27), mais pas de différence du périmètre crânien.

Les auteurs ont évalué le risque de récurrence en analysant les issues de grossesses des frères/sœurs (même grossesse en cas de grossesse gémellaire ou grossesse suivante) des cas index (définis comme les enfants porteurs de malformations issus de la 1^{ère} grossesse des femmes incluses dans le registre). Un total de 61 cas index a été identifié dans le groupe exposé. Le taux de malformations parmi les 18 frères/sœurs de ces cas index (4/18 ; 22,2 %) est statistiquement augmenté par rapport aux frères/sœurs de ces cas index du groupe contrôle non exposé (6,7 %), avec un OR non ajusté égal à 3,97 (1,30 – 12,1). L'augmentation est principalement liée aux fratries exposées au valproate, avec un risque de récurrence de 42,9 % (3/7), soit un OR non ajusté égal à 10,4 (2,30 – 46,7). A noter que dans le groupe exposé, 16 des 18 frères/sœurs des cas index ont été exposés au même antiépileptique que le cas index.

[Kilic et al., 2014](#) Etude basée sur le croisement de registres (registre médical danois des naissances incluant toutes les naissances vivantes (non gémellaires) et registre danois de statistique des médicaments). Sur la période d'étude (1997 – 2008), 679762 naissances vivantes ont été enregistrées. Les issues de grossesse des femmes enceintes exposées aux antiépileptiques ont été comparées au groupe contrôle composé des enfants non exposés aux antiépileptiques. Le SGA est défini par un poids ajusté sur l'âge gestationnel inférieur au 10^{ème} percentile ; la prématurité est défini par une naissance avant 37 semaines de grossesse ; le faible poids de naissance est défini par un poids à la naissance inférieur à 2500 g. Parmi la population exposées aux antiépileptiques ($n = 2928$ nouveau-nés exposés *in utero*, quel que soit le moment pendant la grossesse), 129 ont été exposées *in utero* au topiramate, parmi lesquels 59 en monothérapie. Les autres antiépileptiques étudiés sont : clobazam, prégabaline, zonisamide, lévétiracétam, gabapentine, lamotrigine, tiagabine, vigabatrine, valproate, oxcarbazépine, carbamazépine, clonazepam, éthosuximide, phénytoïne, primidone, phénobarbital.

Les estimations de risque sont ajustées sur l'âge maternel, l'abus de substances, le revenu, la cohabitation, le niveau d'éducation, la parité et le tabagisme, lorsque les effectifs le permettent (pour topiramate : ajustement uniquement possible pour le SGA en considérant mono et polythérapie).

Les résultats suivants sont obtenus pour le topiramate (mono et polythérapie ; $n = 129$) :

- une augmentation de l'âge gestationnel à la naissance (+ 2,7 (0,8-4,6)) ;
- une diminution du poids à la naissance (de 160,6 g en moyenne (55,5 g - 265,8 g)) ;
- une augmentation de SGA : 23,3 % *versus* 9,7 % soit $RRa = 2,28$ (1,62 – 3,20) ;

Aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée en termes de prématurité ($RR = 0,93$ (0,42 – 2,04)) et de faible poids à la naissance ($RR = 1,56$ (0,76 – 3,20)).

En ne considérant que les expositions au topiramate en monothérapie ($n = 59$), les résultats vont dans le même sens, mais ne sont plus statistiquement significatifs (potentiellement par manque d'effectifs) : augmentation de SGA : 17 % *versus* 9,7 % soit $RR = 1,8$ (1,0 – 3,1).

[Alsaad et al., 2015](#). Revue systématique et méta-analyse des données relatives au risque de fentes orales chez les enfants exposés *in utero* au topiramate. La recherche bibliographique a été réalisée dans Medline, Embase et Web of science, sur la période allant du 1^{er} janvier 1996 (date de mise sur le marché) au 30 septembre 2014. Ont été retenues les études de cohorte et cas-témoins dont le groupe exposé a été exposé au topiramate au cours du 1^{er} trimestre de grossesse et dont le groupe contrôle n'a pas été exposé au topiramate. Les auteurs retiennent 6 études de cohorte et 1 étude cas-témoins ([Hunt et al., 2008](#) ; [Molgaard-Nielsen et al., 2011](#) ; [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) ; [Green et al., 2012](#) ; [Margulis et al., 2012](#) ; [Vajda et al., 2013](#) et [Mines et al., 2014](#)). L'étude publiée par [Hunt et al., 2008](#) n'est pas retenue pour la méta-analyse puisque n'inclut pas de groupe comparateur. En compilant les résultats, les auteurs trouvent une incidence de fentes orales de 0,36 % (0,25 – 0,48) chez les femmes exposées *in utero* au topiramate, soit une survenue 6 fois supérieure à celle observée chez les femmes non exposées au topiramate (0,07 %), avec un $OR = 6,26$ (3,13 – 12,51). A noter que les auteurs ont pris en compte les estimations brutes de risque (sans ajustement).

2.3 Phénobarbital

Jones *et al.*, 1992 [Résumé de congrès]. Données de 84 femmes exposées au phénobarbital en monothérapie en début de grossesse, colligées prospectivement et évaluées par le service d'information sur la tératogénicité de Californie ou le « Clinical research program ». Pour 76 d'entre elles, l'issue est connue :

- 12 avortements spontanés
- 1 avortement thérapeutique
- 63 naissances vivantes, parmi lesquelles :
 - . 7 ayant une morphologie du visage similaire à celle observée avec hydantoïne et la carbamazépine (dysmorphie faciale) ;
 - . 11 ayant une hypoplasie des ongles des mains.

De plus, 3 des 16 enfants chez qui des tests psychologiques ont été réalisés présentent un retard psychomoteur.

2.4 Oxcarbazépine

Lindhout *et al.*, 1994 rapportent le suivi prospectif de 11 grossesses exposées à l'oxcarbazépine dont 4 en monothérapie, pour lesquelles les issues sont les suivantes :

- 1 issue non connue,
- 2 enfants nés sans malformation, dont un avec une pathologie néonatale,
- 1 enfant avec un œdème des paupières, des troubles de l'alimentation et une disproportion corps-tête,

Les auteurs signalent également un cas rétrospectif d'anomalie des doigts faisant suite à une exposition *in utero* à l'oxcarbazépine en monothérapie.

Myllynen *et al.*, 2001 ont étudié le passage placentaire de l'oxcarbazépine et de ses 2 métabolites majeurs chez 12 mères traitées par oxcarbazépine, seule ou en association. Les prélèvements ont eu lieu entre 1996 et 2000 (Finlande). Que ce soit pour l'oxcarbazépine ou ses métabolites, les auteurs concluent que les concentrations plasmatiques maternelles et au sang de cordon sont du même ordre de grandeur. Les auteurs mentionnent qu'aucune malformation n'est rapportée à la naissance.

Jedrzejczak J *et al.*, 2002 [Résumé de Poster]. Etude prospective polonaise conduite chez 102 femmes exposées aux antiépileptiques avant la 16^{ème} semaine de grossesse, dont 19 à l'oxcarbazépine en monothérapie et 8 à la lamotrigine en monothérapie. Les auteurs mentionnent qu'aucune malformation (hors malformation génétique) n'a été rapportée.

Lassiter *et al.*, 2004 [Résumé de congrès] ont présenté les données issues de la base de pharmacovigilance de Novartis, incluant des données prospectives et rétrospectives, recueillies jusqu'au 31 décembre 2002. Parmi les 166 grossesses exposées à l'oxcarbazépine, 128 ont une issue connue, parmi lesquelles 88 grossesses exposées en monothérapie. Ces grossesses ont abouti à 67 nouveau-nés en bonne santé, 5 cas de malformations, 13 avortements, 2 effets adverses chez le nouveau-né et 1 faible poids de naissance. Les 5 cas de malformations consistent en une fente du palais mou, une dysmorphie faciale, une anomalie des doigts, une exstrophie vésicale et une disproportion corps-tête. A noter que 2 de ces cas (une anomalie des doigts, une exstrophie vésicale et une disproportion corps-tête) sont potentiellement ceux décrits par Lindhout *et al.*, 1994.

Meischenguiser *et al.*, 2004 ont publié les données d'un registre prospectif Epilepsie & Grossesse, multicentrique argentin, sur la période 1995 - 2002. Les femmes incluses sont des femmes épileptiques, traitées par antiépileptiques, reçues dans un des 10 centres participants à l'étude, enceintes (quel que soit le terme) ou envisageant une grossesse. Les enfants sont examinés immédiatement à la naissance pour à 3 et 6 mois de vie. Parmi les 55 femmes exposées pendant leur grossesse à l'oxcarbazépine :

- 35 ont été exposées à l'oxcarbazépine seule et aucune malformation n'a été rapportée ;
- 20 ont été exposées à l'oxcarbazépine en polythérapie, parmi lesquels 1 malformation cardiaque a été rapportée (co-exposition à 150 mg/j de phénobarbital depuis le début de la grossesse et 1200 mg/j d'oxcarbazépine ajoutée durant le 1^{er} trimestre).

Montouris *et al.*, 2005 ont effectué une revue des données disponibles sur l'utilisation de l'OXC pendant la grossesse (littérature, base de pharmacovigilance de Novartis, registres « grossesse » *via* MEDLINE,

EMBASE, eNova, NOWIMA (an internal Novartis Germany database), Derwent Drug File, SciSearch et BIOSIS). En cumulé, 248 grossesses exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie ont été rapportées et 61 en polythérapies. Parmi les grossesses en monothérapie, 6 malformations ont été rapportées, soit un taux global de malformation de 2,4 % (6/248). Dans le groupe « polythérapie », 4 malformations ont été rapportées, soit un taux global de malformations de 6,6 % (4/61). Il est à noter que cette revue de la littérature reprend les données citées précédemment ([Samren et al., 1999](#) ; [Hvas et al., 2000](#) ; [Jedrzejczak et al., 2002 \[Résumé\]](#) ; [Kaaja et al., 2003](#) ; [Lassiter et al., 2004 \[Résumé\]](#) ; [Artama et al., 2004](#) et [Meischenguiser et al., 2004](#)), incluant des données prospectives, rétrospectives ou ne faisant pas la distinction entre les données prospectives et rétrospectives.

2.5 Lamotrigine

▪ **Registre international Lamotrigine & grossesse**

Ce registre observationnel et prospectif a été mis en place en 1992, par le laboratoire titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (GSK), afin de suivre les grossesses exposées à la lamotrigine et être en mesure de détecter une augmentation substantielle de la fréquence de malformations congénitales majeures. Les dernières inclusions ont eu lieu en juin 2009 et les grossesses exposées avant cette date ont été suivies jusqu'à mars 2010. Les données ont été colligées dans 43 pays, avec une majorité de grossesses provenant des Etats Unis (65 %) et de 5 pays européens (20 %) en particulier la Pologne, le Royaume Uni, l'Allemagne, la Suède et le Danemark qui ont inclus plus de 50 grossesses chacun. Le registre n'inclut pas de contrôle interne. Le critère d'inclusion est l'exposition à au moins une dose de lamotrigine pendant la grossesse. L'inclusion se fait sur la base du volontariat, de préférence en début de grossesse. Il est à noter que les grossesses dont l'issue est connue à l'inclusion, sont considérées comme rétrospectives et analysées séparément. Les informations sur l'exposition et la grossesse sont recueillies à l'inclusion par des professionnels de santé. Les issues de grossesse sont colligées aux environs de la date prévue d'accouchement. La classification des malformations est réalisée par un comité scientifique consultatif d'experts en épilepsie, pédiatrie, obstétrique et épidémiologie. Le site internet du registre est le suivant : <http://pregnancyregistry.gsk.com/lamotrigine.html>.

Les données issues du registre ont été régulièrement publiées ([Eldridge *et al.*, 1998](#) ; [Reiff-Eldridge *et al.*, 2000](#) ; [Tennis *et al.*, 2002](#) ; [Cunnington *et al.*, 2005](#) ; [2007](#) et [2011](#)). Seuls les résultats finaux portant sur les 18 années d'existence de ce registre sont rapportés dans le présent rapport ([Cunnington *et al.*, 2011](#)). Sur la période d'étude (1992 – 2010), 3416 grossesses ont été colligées prospectivement, parmi lesquelles 972 perdues de vue et 2444 grossesses avec une issue connue de grossesse, soit 2492 enfants. Parmi les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine, 1817 ont été exposés en monothérapie, 173 à une polythérapie incluant le valproate et 502 en polythérapie sans valproate.

Fréquences et estimations de risque : Parmi les 1817 expositions en monothérapie, 1699 (93,5 %) ont été exposées pendant le 1^{er} trimestre. Ces 1699 grossesses ont conduit à 98 avortements spontanés, 11 morts fœtales (dont 1 cas de malformation), 36 avortements volontaires (dont 3 cas de malformation) et 1554 naissances vivantes (dont 31 cas de malformation). La fréquence de malformations est calculée après exclusion de 141 grossesses ayant abouti à des avortements spontanés, des morts fœtales et des avortements volontaires pour lesquels aucune malformation n'a été rapportée (en raison, selon les auteurs, du risque d'erreur possible dans le diagnostic de malformation dans ces situations). Ainsi, parmi les 1558 grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie depuis le 1^{er} trimestre, 35 cas de malformations ont été observés, soit un taux de malformation de 2,2 % (95% CI : 1,6% – 3,1%).

Types de malformations observées : parmi les grossesses exposées au 1^{er} trimestre en monothérapie, les malformations majeures suivantes ont été rapportées (parmi lesquelles 1 cas de malformations multiples) :

- 4 anomalies du système nerveux central (3 anencéphalies, 1 dysplasie corticale) ;
- 2 fentes orales (1 palatine, 1 labiopalatine) ;
- 11 anomalies cardiaques (2 hypoplasies du cœur gauche, 3 transpositions des gros vaisseaux, 1 tétralogie de Fallot, 3 communications inter ventriculaires, 1 sténose pulmonaire, 1 non spécifié) ;
- 3 anomalies gastro-intestinales (2 sténoses du pylore, 1 atrésie anale) ;
- 2 anomalies génitales (hypospadias) ;
- 5 anomalies rénales (1 rein polykystique, 3 hydronéphroses, 1 rein absent) ;
- 6 anomalies musculo-squelettiques (2 polydactylies, 1 dysplasie de la hanche, 3 pieds bots) ;
- 2 anomalies cutanées (épidermolyse bulleuse, tache claire sur l'ensemble de l'abdomen) ;
- 2 hernies diaphragmatiques.

Les auteurs discutent de la fréquence des cas d'anencéphalie observés dans ce registre, puisque 3 cas ont été rapportés, soit une fréquence de 1,9 ‰ (3/1558), ce qui est supérieur à la fréquence attendue en population générale (0,19 – 0,68 ‰). En examinant les malformations rapportées dans 5 autres registres (incluant entre 51 et plus de 1000 grossesses exposées en monothérapie au 1^{er} trimestre), les auteurs font état d'un seul cas d'anencéphalie, qui correspond à un doublon de l'un des cas de ce registre (sur la base de l'âge maternel, la dose et la date d'interruption de grossesse). De la même manière, les auteurs précisent que des cas de malformations cardiaques sévères sont observés dans

ce registre, ce qui n'est pas retrouvé dans les autres registres. Par ailleurs, les auteurs ne notent pas de fréquence accrue des fentes orales (2 cas sur 1558 expositions à la lamotrigine en monothérapie, soit 0,1%).

Relation dose-effet : les auteurs ne rapportent pas de relation dose-effet sur la base des 1523 grossesses exposées en monothérapie au 1^{er} trimestre, pour lesquelles l'information sur la dose est disponible. En effet, la fréquence de malformations ne diffère pas selon la dose maximale administrée au cours du 1^{er} trimestre. Les auteurs notent le faible nombre de grossesses exposées au-delà de 600 mg.

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Nombre de malformations	Malformations majeures %
LTG			
0 - 100 mg	276	7	2,5 %
101 – 200 mg	556	9	1,6 %
201 – 300 mg	274	10	3,6 %
301 – 400 mg	220	3	1,4 %
401 – 600 mg	153	5	3,3 %
601 – 1200 mg	44		-

Polythérapie/monothérapie : s'agissant des grossesses exposées à la lamotrigine en association, une fréquence de malformations de 10,7 % (6,4 – 17,0) est rapportée pour les 150 grossesses exposées à une polythérapie incluant le valproate et une fréquence de 2,8 % (1,5 – 5,0) est rapportée pour les 430 grossesses exposées à une polythérapie sans valproate.

▪ **Evaluations du risque de fentes orales et de pied bots avec la lamotrigine**

Holmes *et al.*, 2006 et 2008 ont analysé les données du registre Nord-américain antiépileptique et grossesse, sur la période 1997 – 2006. Sur cette période d'étude, le registre inclut 4688 femmes exposées aux antiépileptiques, parmi lesquelles 791 exposées à la lamotrigine en monothérapie au 1^{er} trimestre de grossesse (511 expositions définies comme prospectives « pures », 230 comme prospectives « traditionnelles » et 50 indéterminées). Après exclusions des perdus de vue et des avortements spontanés (< 20 SG), 684 grossesses sont incluses à l'analyse, parmi lesquelles 16 cas de malformations observés dans les 5 premiers jours de vie, soit une fréquence de malformations majeures de 2,3 % (1,3 – 3,8). Par comparaison au groupe non exposé, les auteurs ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative de risque (RR = 1,4 (0,9 – 2,3)).

Cinq cas de fentes orales (3 fentes palatines isolées, 1 fente labiale isolée et 1 fente labiopalatine bilatérale) ont été observés parmi les 16 malformations rapportées, soit une incidence de 7,3 % *versus* 0,7 % dans le groupe contrôle, conduisant à un **excès de risque statistiquement significatif** (RR = 10,4 (4,3 – 24,9)). Ce risque étant encore accru pour les fentes palatines isolées (RR = 21,0 (6,8 – 65,1)). En compilant les données issues de 3 autres registres Epilepsie & grossesse (du laboratoire GSK, du Royaume Uni et Australien) et de 2 registres populationnels (Suédois et Danois), les auteurs recensent 4 cas de fentes orales parmi les 1623 expositions à la lamotrigine seule (2,5 ‰), soit un **RR = 3,5 (1,3 – 9,3)**, par comparaison à un groupe contrôle externe d'enfants non exposés nés dans un hôpital de Boston (0,7 ‰). En outre, la dose moyenne de lamotrigine ne diffère pas statistiquement chez les 19 enfants présentant une malformation par rapport aux enfants n'en présentant pas (344,7 mg *versus* 319,3 mg ; p = 0,52).

Dolk *et al.*, 2008. Etude cas-témoin conduite à partir des registres de malformations congénitales EUROCAT. L'étude cherche à évaluer si l'exposition à la lamotrigine pendant le 1^{er} trimestre de grossesse est associée à un risque accru de fentes orales (comparativement aux autres types de malformations) par rapport aux femmes non épileptiques non traitées par antiépileptiques. Dans ces registres, sont enregistrées les malformations observées chez les nouveau-nés vivants, les morts fœtales (> 20 SG) et les avortements volontaires faisant suite à un diagnostic prénatal.

Ainsi, sur la période d'étude (1995 – 2005), les 19 registres inclus dans l'étude concernent environ 3,9 millions de naissances, parmi lesquelles 98075 cas de malformations (dont 86291 non chromosomiques). Les nouveau-nés/fœtus porteurs de fentes orales isolées (sans anomalie chromosomique ou autre malformation majeure) sont définis comme des cas. Les cas ont été

déterminés en aveugle (pour ce qui est de l'exposition) par un panel de 3 généticiens. Les témoins nouveau-nés/foetus porteurs d'une malformation majeure non chromosomique et autre qu'une fente orale. Sont éligibles 5511 cas de fentes orales (dont 4571 isolées) et 80052 cas d'autres malformations, parmi lesquels 72 ont été exposés *in utero* à la lamotrigine, dont 40 en monothérapie. Parmi les grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie, 2 cas de fentes orales et 38 cas d'autres malformations ont été recensés. Les auteurs ne constatent **pas de surreprésentation de fentes orales isolées** par rapport aux autres malformations dans le groupe traité par lamotrigine en monothérapie par rapport au groupe non épileptique, non traité par antiépileptique (ORa = 0,80 (0,11 – 2,85) avec ajustement sur l'âge maternel). Il en est de même en ajoutant les fentes orales non isolées (ORa = 0,67 (0,10 – 2,34)). La même conclusion est obtenue pour les fentes palatines. Il convient de noter qu'un sur-risque de fentes orales et de fentes palatines est rapporté en considérant les antiépileptiques dans leur ensemble.

Cette analyse a été réitérée dans le cadre d'une évaluation faite au niveau européen (puis publiée par [Dolk et al., 2016](#)), en incluant 2 registres supplémentaires (soit 21) et en étendant la période d'étude à 2011. Avec six années de suivi supplémentaires dans EUROCAT, totalisant 10,1 millions de naissances, les auteurs ont analysé les données pour 199 515 anomalies congénitales non chromosomiques (parmi lesquelles 147 survenues chez des enfants exposés à la lamotrigine en monothérapie lors du premier trimestre de grossesse) et 27291 anomalies chromosomiques (parmi lesquelles 10 survenues chez des enfants exposés à la lamotrigine en monothérapie lors du premier trimestre de grossesse). Concernant les fentes, les auteurs confirment les résultats de leur étude exploratoire, en ne retrouvant pas d'association statistiquement significative, que ce soit pour les fentes orofaciales (isolées et multiples) (ORa = 1,28 (0,71-2,23)), les fentes orofaciales isolées (ORa = 1,40 (0,77-2,53)), celle de fentes palatines isolées et multiples (ORa = 1,52 (0,67-3,45)) et celles de fentes palatines isolées (ORa = 1,61 (0,66-3,94)), après ajustement sur la région (des résultats du même ordre de grandeur sont obtenus en ajustant sur l'âge maternel).

Dans un second temps, l'étude a comparé la fréquence de 37 types ou sous-groupes de malformations observés avec la lamotrigine à la fréquence constatée dans la population contrôle (groupe non épileptique non traité par antiépileptique). Parmi les 37 comparaisons, une augmentation statistiquement significative est rapportée (pied bot : 5 cas observés en monothérapie *versus* 1,7 attendus). Néanmoins, les auteurs notent qu'au vu du nombre de comparaisons réalisées et avec un seuil de significativité à 5%, une différence significative liée au hasard peut survenir pour 2 de ces comparaisons. Suite à cette étude exploratoire ([Dolk et al., 2008](#)), les auteurs avaient conclu à la nécessité de poursuivre la surveillance, en incluant notamment le risque de pied-bot qui semblait émerger dans leur étude. Cette analyse a été réitérée dans le cadre d'une évaluation faite au niveau européen (puis publiée par [Dolk et al., 2016](#)), en incluant 2 registres supplémentaires (soit 21) et en étendant la période d'étude à 2011. Dans cette analyse, le sur-risque de pied-bot associé à la monothérapie par lamotrigine apparaît significatif dans la population générale de l'étude (OR = 1,83 (1,01 – 3,31)) mais diminue et devient non statistiquement significatif dans une étude de population indépendante, c'est-à-dire non incluse dans l'analyse exploratoire (OR = 1,43 (0,66 – 3,08) ; 7 cas supplémentaires de pieds bots, nombre conforme au nombre attendu (7 *versus* 4,9 ; p = 0,35)). S'agissant du risque de pied-bot, les auteurs concluent qu'ils n'ont pas trouvé de preuve indépendante forte d'un risque de pied-bot suite à leur signalement initial. Le rapporteur de la variation déposée au niveau européen concluait que « Given the multiple testing involved in the original signal production, and the lack of independent evidence, the authors concluded that there is weak evidence of an association between lamotrigine monotherapy and clubfoot, but encourage other studies to analyse their data to keep this under surveillance ».

Enfin, il convient de noter qu'aucune autre anomalie congénitale spécifique (système nerveux, yeux, oreille/face/cou, anomalies cardiaques, système digestif, paroi abdominale, urinaire, génitale, dysplasies squelettiques et anomalies) n'a été associée de manière significative à la lamotrigine. L'excès d'anomalies respiratoires était trop hétérogène pour être interprétable mais les auteurs recommandent, à l'avenir, de s'intéresser aux sténoses des voies aériennes.

[Hunt et al., 2009](#) ont analysé la fréquence de survenue de fentes orales dans le registre épilepsie & grossesse du Royaume Uni et ne retrouvent **pas le sur-risque observé** par [Holmes et al., 2008](#). En effet, parmi les 1229 grossesses (1151 naissances vivantes) exposées à la lamotrigine en monothérapie, 1 cas de fente labiopalatine est décrit, soit une fréquence de 0,87 ‰ (IC 95% : 0,015-0,49).

ANNEXE 2

Les études épidémiologiques sélectionnées sont classées en deux catégories : celles explorant l'association entre l'exposition *in utero* aux antiépileptiques et le risque de malformations d'une part, et le risque de troubles neuro-développementaux d'autre part. Cette partie s'attache aux études investigant le risque neuro-développemental. Sont d'abord décrites les études de registre, puis les études prospectives, puis les études rétrospectives et enfin les méta-analyses.

1 Etudes de registres

1.1 Registres spécifiques « Antiépileptiques & Grossesse »

1.1.1 Liverpool and Manchester Neurodevelopment group (UK)

- **Etudes rétrospectives QI, soutien scolaire (Adab et al., 2001 ; Adab et al., 2004 ; Vinten et al., 2005) et troubles du comportement (Vinten et al., 2009)**

[Adab et al., 2001](#). Etude rétrospective ayant pour objet d'établir une relation entre l'exposition *in utero* aux antiépileptiques et le devenir scolaire des enfants. Pour ce faire, un questionnaire a été envoyé à toutes les femmes épileptiques enregistrées à la Clinique régionale spécialisée dans l'épilepsie (*Mersey Regional Epilepsy Clinic*) et âgées de 16 à 40 ans en 1998. Sont exclues les femmes atteintes d'une maladie neurologique ou ayant des difficultés d'apprentissage significatives. Les mères épileptiques ont rempli un questionnaire ayant trait à leurs antécédents obstétricaux, leur traitement, l'histoire de leur maladie et des pathologies associées ainsi qu'aux besoins scolaires de leurs enfants. Parmi les 1267 femmes ayant été contactées, 721 (57 %) ont répondu, dont 376 ont eu une grossesse, parmi lesquelles 330 ont eu au moins un enfant vivant. De plus, 7 sont enceintes au moment de l'étude. Finalement, les informations ont pu être collectées pour 594 enfants, âgés de 3 mois à 23 ans (âge moyen : $8,95 \pm 5,18$ ans). L'exposition *in utero* à un antiépileptique est connue pour 590 enfants incluant 400 d'âge scolaire, dont :

- 150 ont été exposés à une monothérapie,
- 74 ont été exposés à une polythérapie,
- 176 n'ont été exposés à aucun traitement ; soit parce que l'épilepsie maternelle est apparue après la grossesse (67 %), soit parce que la maladie ne nécessitait pas de traitement (27 %),
- 6 grossesses ont nécessité un changement de traitement (17 %), elles ont été incluses dans le groupe « polythérapie ».

A noter que 15 grossesses sont des expositions du 1^{er} trimestre exclusivement et 17 à partir du 2nd trimestre. Les expositions en monothérapies sont résumées dans le tableau ci-dessous. Les deux antiépileptiques les plus utilisés sont la carbamazépine et le valproate, représentant à eux deux environ 80 % des traitements en monothérapie.

Par retour de questionnaire, les enfants nés de mères épileptiques sont répartis en fonction de leur scolarité (école classique, école classique avec soutien scolaire, école spécialisée, internat dans un institut spécialisé) et en fonction de l'exposition *in utero* aux antiépileptiques. Parmi les 400 enfants scolarisés, 344 ont suivi une scolarité normale sans avoir besoin d'un soutien scolaire, 47 vont dans un établissement classique mais ont besoin d'un soutien scolaire, 8 vont dans une école spécialisée et 1 est résident dans un établissement spécialisé. De plus, parmi les 349 enfants déclarés avec une scolarité normale, après évaluation, 5 ont en fait besoin d'un soutien scolaire (2 dans le groupe sans traitement et 3 dans le groupe traité dont 1 pour le valproate). A noter que 6 des enfants ayant eu un soutien scolaire ont une atteinte physique.

L'âge moyen des enfants sans soutien scolaire est de 10,6 ans et celui des enfants avec soutien scolaire (quel qu'il soit) est de 10,1 ans.

Les estimations de risque ont été calculées en comparant les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques aux enfants non exposés. De plus, les différentes situations de difficulté scolaire (école classique avec soutien scolaire, établissement spécialisé (de jour et en tant que résident) et enfant ayant une scolarité normale mais évalué comme ayant besoin d'un soutien scolaire) ont été regroupées au sein de la catégorie « besoin de soutien scolaire ».

Tableau 91 : Comparaison des besoins en soutien scolaire rapportés chez les enfants selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques en monothérapie et estimations de risque (d'après Adab *et al.*, 2001)

	Tous les enfants exposés	Enfants d'âge scolaire		
	Nombre d'expositions en monothérapie (%)	Nombre d'expositions en monothérapie (%)	Nombre d'enfants nécessitant un soutien scolaire	OR (95 % CI) par comparaison au groupe contrôle non exposé
Aucun	/	176	20	Référence
Carbamazépine	116 (44,9 %)	63 (42 %)	2	0,26 (0,06-1,15)
Ethosuximide	1 (0,4 %)	0	2	0,54 (0,12 - 2,44)
Lamotrigine	13 (5,1 %)	5 (3,3 %)		
Phénobarbital	7 (2,7 %)	4 (2,7 %)		
Phénytoïne	24 (9,4 %)	22 (14,7 %)		
Valproate	95 (37,5)	56 (37,3 %)	17	3,40 (1,63-7,10)

La comparaison, aux enfants non exposés, des besoins en soutien scolaire fait ressortir les points suivants :

- enfants exposés aux antiépileptiques (quels qu'ils soient) : augmentation non significative (OR = 1,49 (0,83 – 2,67))
- enfants exposés au valproate en monothérapie ou en polythérapie : différence significative avec respectivement OR = 3,4 (1,63 – 7,10) et OR = 2,51 (1,04 - 6,07)
- Enfants exposés à la carbamazépine en monothérapie : aucune différence statistiquement significative (OR = 0,26 (0,06 – 1,15))
- Enfants exposés aux autres antiépileptiques (éthosuximide, lamotrigine, phénobarbital et phénytoïne ; n = 44) en monothérapie, pas de différence significative (OR = 0,54 (0,12 - 2,44)).

Les auteurs ont cherché à évaluer l'impact de la fratrie sur les résultats (6 fratries au total). Pour ce faire, les analyses ont été répétées en ne considérant que les aînés de la fratrie. Une moindre augmentation, et non statistiquement significative est obtenue pour le valproate en monothérapie (OR = 1,89 (0,64 – 5,61)). Ainsi, les auteurs concluent que la fratrie pourrait avoir un rôle dans leurs résultats, mais que la sous-analyse sur les aînés, va tout de même dans le sens d'une augmentation de risque chez les enfants exposés au valproate.

Adab *et al.*, 2004 et Vinten *et al.*, 2005. Les auteurs ont étendu l'étude pilote (Adab *et al.*, 2001) conduite à la Clinique régionale spécialisée dans l'épilepsie (*Mersey Regional Epilepsy Clinic*), à 2 cliniques de Manchester (*Epilepsy clinic at the Manchester Royal Infirmary* et *antenal clinic at St Mary's Hospital*). Ainsi, cette étude rétrospective conduite entre 2000 et 2001 a recruté des femmes épileptiques ayant consulté dans ces cliniques entre 1989 et 1999 et ayant des enfants entre 6 mois et 16 ans. Les femmes ayant un déficit neurologique progressif, des difficultés d'apprentissage significatives ou une épilepsie généralisée symptomatique ont été exclues. Une évaluation clinique est réalisée auprès de la mère (concernant l'épilepsie et la grossesse) et des enfants (concernant le neuro-développement). L'évaluation neuro-développementale est réalisée en aveugle, par un spécialiste, en utilisant :

- le Wechsler Intelligence Test (WISC-III) afin d'évaluer le QI global pour les enfants âgés de 6 à 16 ans
- le Schedule of Growing Skills II (SGSII) afin d'évaluer le développement psychomoteur et cognitif pour les enfants de la naissance à 5 ans
- le National Adult Reading Test (NART) afin d'évaluer le fonctionnement intellectuel maternel.

De plus, afin d'évaluer le comportement des enfants, 2 échelles comportementales ont été complétées par les mères d'enfants âgés de 6 à 16 ans :

- Echelle d'évaluation du comportement socioadaptatif de Vineland (*Vineland adaptive behavior scale*) ;
- l'indice de stress parental (Parenting stress index).

Parmi les 547 mères contactées, 219 (40 %) ont accepté de participer dont 106 ayant participé à l'étude pilote (Adab *et al.*, 2001). Finalement, 375 enfants âgés de 6 mois à 16 ans sont inclus à l'étude (moyen d'âge 7,7 ans), parmi lesquels 101 non exposés *in utero* (diagnostic de l'épilepsie maternelle fait après la naissance (52 %), absence de convulsions (34 %) ou autres (14 %)) et 198 exposés en monothérapie.

QI chez les enfants de 6 ans et plus

Les QI rapportés chez les mères et les enfants de plus de 6 ans (n = 249) sont rapportés en fonction de l'antiépileptique utilisé dans le tableau suivant :

Tableau 92 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les mères et les enfants de 6 ans et plus, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimations de risque (d'après Adab *et al.*, 2004)

	n	QI maternel moyen (IC95%)	QI verbal		QI de performance moyen (IC95%)	QI global moyen (IC95%)
			moyen (IC95%)	≤ 69 (%)		
Aucun	80	98,1 (95,6 – 100,7)	90,9 (87,2 – 94,6)	7,5 %	90,2 (86,1 – 93,0)	89,5 (85,5 – 93,4)
Monothérapie						
Valproate	41	98,3 (94,3 – 102,3)	83,6 (78,2 – 89,0)	22 %	94,0 (88,9 – 99,0)	87,2 (81,9 – 92,5)
Carbamazépine	52	101,6 (98,6 – 104,6)	94,1 (89,6 – 98,5)	7,7 %	89,4 (84,8 – 94,0)	91,1 (86,4 – 95,8)
Phénytoïne	21	99,0 (94,5 – 103,4)	98,5 (90,6 – 106,4)	0	97,1 (91,7 – 102,6)	97,6 (90,3 – 105,0)
Toutes	120	99,5 (97,3 – 101,3)	91,0 (87,9 – 94,1)	nr	92,3 (89,5 – 95,1)	90,7 (87,7 – 93,8)
Polythérapie						
Incluant Valproate	28	97,4 (93,4 – 101,4)	87,1 (81,6 – 92,7)	nr	89,1 (83,2 – 94,9)	86,8 (81,2 – 92,4)
Excluant Valproate	21	98,3 (93,6 – 103,1)	91,9 (85,6 – 98,2)	nr	89,1 (82,4 – 95,8)	89,3 (83,5 – 95,2)
Toutes	49	97,8 (84,9 – 100,7)	89,2 (85,1 – 93,2)	8,2 %	89,2 (85,1 – 93,2)	87,9 (83,9 – 91,8)
Valproate (tous)	69	97,9 (95,5 – 100,7)	85,0 (81,2 – 88,9)	nr	92,0 (88,2 – 95,8)	87,0 (83,2 – 90,8)

S'agissant du QI de performance, aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre les groupes d'exposés et par rapport aux non exposés.

Une diminution statistiquement significative du QI Verbal est rapporté chez les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie et en mono- et polythérapie par comparaison aux enfants non exposés aux antiépileptiques (p respectivement égaux à 0,025 et 0,03). De surcroît les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie ont un QI verbal statistiquement inférieur aux QI des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ($p = 0,003$) ou à la phénytoïne ($p = 0,002$). S'agissant de l'aspect catégoriel (QI verbal inférieur ou égal à 69), les auteurs rapportent une fréquence de 7 % dans le groupe non exposé, 8 % dans le groupe polythérapie, 8 % dans le groupe carbamazépine en monothérapie et 22 % dans le groupe valproate en monothérapie, ce qui est supérieur à la fréquence attendue en population générale (2-3 %). De plus, les auteurs rapportent un risque accru de QI verbal inférieur ou égal à 69 pour les enfants exposés au valproate par rapport aux enfants non exposés ($OR = 3,5$ (1,1 – 10,6)) et aux enfants exposés à la carbamazépine ($p = 0,004$). Les auteurs notent que le taux attendu en population générale est de 2-3 %. En restreignant l'analyse aux 1^{ers} enfants de la fratrie, les conclusions sont similaires, avec une diminution statistiquement significative chez les enfants exposés *in utero* au valproate ($n = 27$) par rapport aux enfants non exposés ($n = 53$) et aux enfants exposés à la carbamazépine ($n = 27$). La régression logistique multivariée fait apparaître que parmi les facteurs étudiés, le QI maternel, l'exposition *in utero* au valproate et plus de 4 convulsions tonico-cloniques pendant la grossesse influent sur le QI verbal des enfants. A noter que les QI maternels ne diffèrent pas entre les types d'épilepsie et les groupes de traitement. En outre, les auteurs ne trouvent pas d'association entre le QI verbal et les malformations puisque le QI verbal moyen ne diffère pas entre les enfants présentant ou non une malformation majeure.

Relation dose-effet : les auteurs font état d'une corrélation négative entre le QI verbal et la dose de valproate administrée au 1^{er} trimestre de grossesse ($p = 0,011$) et administrée pendant toute la grossesse (mais de manière non statistiquement significative ; $p = 0,093$). Les enfants nés de mères traitées par des doses de valproate supérieures à 800 mg ont un QI verbal moyen de 8-15 points inférieurs à ceux nés de mères traitées par des doses de valproate inférieures à 800 mg (enfants dont le QI verbal n'est pas différent de celui des enfants non exposés).

Tableau 93 : Quotient intellectuel verbal moyen rapporté chez les enfants de 4 ans et plus, selon la dose de valproate administrée à la mère (d'après Adab *et al.*, 2004)

	n	QI verbal moyen (IC95%)
Non exposé	80	90,9 (87,2 – 94,6)
Dose moyenne de valproate pendant toute la grossesse		
≤ 800 mg	11	90,7 (80,6 – 101,4)
801 – 1500 mg	23	82,0 (74,3 – 89,7)
> 1500 mg	6	73,8 (60,2 – 87,4)
Dose moyenne de valproate pendant le 1^{er} trimestre de grossesse		
≤ 800 mg	6	88,7 (67,1 – 110,2)
801 – 1500 mg	21	81,0 (72,7 – 89,3)
> 1500 mg	7	75,9 (63,8 – 87,9)

Fonction mnésique

Les auteurs rapportent des différences significatives entre les différents groupes de patientes. Néanmoins, les effectifs dans le groupe phénytoïne étaient trop faibles pour mener les analyses statistiques nécessaires à la comparaison intergroupe. Les groupes valproate (en monothérapie ou en polythérapie) sont ceux pour lesquels la probabilité d'être classée dans le groupe « difficultés mnésiques » est la plus forte par rapport aux autres groupes. Par ailleurs, pour les atteintes mnésiques, la mesure d'association est la plus élevée pour le valproate mais les différences sont non statistiquement significatives par rapport aux autres groupes.

Lien entre QI verbal et dysmorphisme

Une corrélation significative est trouvée entre les dysmorphies et le QI verbal pour le sous groupe valproate. Chez les enfants âgés de 6 ans ou plus, parmi les enfants ayant un QI inférieur à 79, 22 % des enfants ne présentant pas de dysmorphie, tandis que 55 % en présentent un modéré à sévère.

Afin d'évaluer l'impact de la fratrie sur les résultats, les analyses ont été réitérées en ne considérant que les aînés de la fratrie. Ces analyses aboutissent à des conclusions similaires que celles incluant l'ensemble des enfants.

QI chez les enfants de moins de 6 ans

En ce qui concerne les 119 enfants âgés de moins de 6 ans, une proportion supérieure d'enfants présentant des retards dans certains domaines est observée chez les enfants exposés au valproate (en monothérapie et en mono- et polythérapie) par rapport aux enfants exposés à la carbamazépine ou par rapport aux enfants non exposés. Cela est particulièrement marqué pour le domaine de l'interaction (33 % de retard) et de l'écoute et du langage (19 %). Une augmentation statistiquement significative des retards (quel qu'ils soient) est rapportée chez les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie par comparaison aux enfants non exposés aux antiépileptiques, avec un OR = 10,5 (1,2 – 94,5)).

Besoin de soutien scolaire chez les enfants de 4 ans et plus

Parmi les 220 enfants de 4 ans et plus, une augmentation non statistiquement significative des besoins en soutien scolaire est rapportée chez les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie (24/50 ; 48 %) par comparaison aux enfants non exposés aux antiépileptiques (28/87 ; 32,2 %), avec un OR = 1,95 (0,95 – 3,69)). *A contrario*, le besoin de soutien scolaire chez les enfants exposés à la carbamazépine en monothérapie (14/61 ; 23 %) ou à la phénytoïne en monothérapie (7/22 ; 31,8 %) n'est pas augmenté par rapport aux enfants non exposés aux antiépileptiques.

Tableau 94 : Comparaison des besoins en soutien scolaire rapportés chez les enfants selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques en monothérapie et estimations de risque (d'après Adab *et al.*, 2004)

	Enfants d'âge scolaire (≥ 4 ans)		
	Nombre d'exposition en monothérapie (%)	Nombre d'enfants nécessitant un soutien scolaire	OR (95 % CI) par comparaison au groupe contrôle non exposé
Aucun	87	28 (32,2 %)	Référence
Monothérapie			
Carbamazépine	61	14 (23 %)	0,63 (0,30 – 1,33)
Phénytoïne	22	7 (31,8 %)	0,98 (0,36 – 2,68)
Valproate	50	24 (48 %)	1,95 (0,95 – 3,97)

A noter que 9 enfants ont reçu un diagnostic spécifique nécessitant une thérapeutique. En particulier, 2 enfants ont été diagnostiqués avec un syndrome d'Asperger (un exposé au valproate en monothérapie et le second au valproate en polythérapie), 2 présentent un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (exposés au valproate en monothérapie) et 5 présentent une dyspraxie (2 exposés au valproate en monothérapie et 3 non exposés aux antiépileptiques).

Echelles comportementales chez les enfants de 6 ans et plus

Vinten *et al.*, 2009. L'échelle d'évaluation du comportement socioadaptatif de Vineland a été complétée pour 242 enfants de plus de 6 ans. Après ajustement sur le QI maternel et de l'enfant, les auteurs montrent que les enfants des mères exposées aux antiépileptiques pendant la grossesse ont des scores significativement différents dans les domaines « autonomie dans la vie quotidienne » ($p = 0,009$) et « socialisation » ($p = 0,006$). Les enfants exposés *in utero* au valproate (en monothérapie ou en polythérapie) sont ceux qui ont les scores les plus faibles dans ces 2 domaines. L'analyse multivariée conduite pour les 3 sous domaines étudiés et le score global de l'échelle de Vineland met en évidence que seule l'exposition au valproate est un des facteurs prédictifs de l'« autonomie dans la vie quotidienne » et du score globale. Les expositions aux autres antiépileptiques ne sont pas significativement associées aux sous scores et au score global de la Vineland dans l'analyse multivariée.

Tableau 95 : Moyennes ajustées des scores comportementaux rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Vinten *et al.*, 2009)

	Nombre de grossesses	Communication	Autonomie dans la vie quotidienne	Socialisation	Total
Aucun	80	85,77 (82,29–89,24)	84,67 (81,48–87,85)	83,34 (80,89–85,79)	80,11 (77,05–83,18)
Monothérapie					
Carbamazépine	49	91,74 (87,28–96,19)	90,13 (86,05–94,21)	87,17 (84,03–90,31)	86,80 (82,86–90,72)
Phénytoïne	20	84,50 (77,49–91,50)	85,30 (78,88–91,72)	85,19 (80,26–90,12)	80,10 (73,92–86,28)
Valproate	41	86,18 (81,35–91,02)	78,48 (74,05–82,91)	80,79 (77,39–84,19)	76,70 (72,43–80,97)
Polythérapie					
Sans Valproate	24	89,01 (82,69–95,34)	84,85 (79,05–90,65)	85,65 (81,19–90,10)	83,96 (78,37–89,54)
Avec Valproate	28	84,45 (78,60–90,30)	81,54 (76,17–86,90)	77,64 (73,52–81,76)	76,85 (71,69–82,01)

S'agissant de l'indice de stress parental, 182 questionnaires ont été complétés, dont 92 pour des enfants exposés en monothérapie (36 au valproate, 43 à la carbamazépine et 13 à la phénytoïne), 38 pour des enfants exposés en polythérapie (17 incluant le valproate et 21 n'en incluant pas) et 52 pour des enfants non exposés aux antiépileptiques. Après ajustement sur le QI de l'enfant, les auteurs montrent que l'antiépileptique utilisé influe statistiquement sur le score global ($p = 0,003$) et que les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie ont un score global supérieur (causant plus de stress) par comparaison aux enfants non exposés ou aux enfants exposés à la carbamazépine. La régression multiple montre que seul le valproate est un facteur prédictif du score global du domaine « enfant » de l'échelle de stress parental. A noter que le comportement est uniquement étudié *via* les parents et non *via* les professeurs ou de l'enfant lui-même.

Tableau 96 : Comparaison des nombres et pourcentages d'enfants ayant des scores élevés pour chaque domaine de l'échelle de stress parental, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Vinten *et al.*, 2009)

	Nombre de grossesses	Distractibilité	Adaptabilité	Reinforce s parent	Demandingness	Mood	Acceptabilité	Total
Aucun	52	10 (19,2)	7 (13,5)	25 (48,1)	14 (26,9)	22 (42,3)	13 (25,0)	13 (25,0)
Monothérapie								
Carbamazépine	43	7 (16,3)	7 (16,3)	19 (44,2)	11 (25,6)	18 (41,9)	10 (23,3)	12 (27,9)
Phénytoïne	13	1 (7,7)	1 (7,7)	4 (30,8)	1 (7,7)	6 (46,2)	0 (0)	2 (15,4)
Valproate	36	12 (33,3)	16 (44,4)	19 (52,8)	19 (52,8)	22 (61,1)	18 (50,0)	17 (47,2)
Polythérapie								
Sans Valproate	17	2 (11,8)	5 (29,4)	8 (47,1)	5 (29,4)	7 (41,2)	5 (29,4)	7 (41,2)
Avec Valproate	21	7 (33,3)	7 (33,3)	10 (47,6)	11 (52,4)	11 (52,4)	7 (33,3)	9 (42,9)

▪ **Etude prospective monocentrique retard de développement (Mawer *et al.*, 2002)**

Mawer *et al.*, 2002. Etude prospective sans témoin conduite sur 10 ans (Janvier 1990 – Décembre 1999) dans une clinique de Manchester (*Epilepsy clinic at the Manchester Royal Infirmary*). L'étude a examiné 56 enfants, entre 4 mois et 10 ans, nés de mères épileptiques, parmi lesquelles 23 exposées au valproate en monothérapie, 18 à la carbamazépine en monothérapie, 7 à la phénytoïne en monothérapie, 4 à la lamotrigine en monothérapie et 1 à l'éthosuximide en monothérapie. L'étude a porté sur trois critères : dysmorphie, retard psychomoteur et malformation. Chaque critère est coté de 0 à 3 en fonction de la gravité des signes (la cotation 3 étant la plus sévère). Aucun test psychométrique n'est utilisé. Les retards psychomoteurs sont définis comme (1) atteinte normale mais retardée d'étapes du développement ; (2) besoin de soutien scolaire ; (3) peu ou pas de communication ou une dépendance pour la plupart des aspects de la vie courant. A noter que l'examen des enfants n'a pas été fait « en aveugle » quant à la pathologie et au traitement des mères.

Plus de 50% des enfants présentent une dysmorphie, 1/4 un retard psychomoteur, et 1/3 une malformation (non précisées). Ces chiffres très élevés s'expliquent par le fait que le « recrutement » des femmes s'est fait dans un centre de référence de l'épilepsie où sont adressés les patients particulièrement difficiles à équilibrer. Les auteurs rapportent une corrélation entre retard psychomoteur et dysmorphie mais pas entre retard psychomoteur et malformation.

Le nombre d'enfants exposés à la phénytoïne seule et à la lamotrigine seule est trop faible pour permettre une analyse, les auteurs observent seulement que les effets sont absents ou légers.

Pour les 23 enfants exposés *in utero* au valproate seul, les posologies varient de 200 à 3000 mg/j (moyenne = 1236 ± 771 mg/j), 27 % des enfants présentent une malformation, 35 % un retard psychomoteur et 60 % une dysmorphie. Deux des enfants présentent un retard psychomoteur (coté 1) sans dysmorphie (pour l'un deux les taux sériques maternels de valproate sont indétectables à plusieurs reprises pendant la grossesse alors que la mère prend 3000 mg/j de valproate). Pour chacun des trois critères il existe une corrélation avec la posologie de valproate, limite pour le retard psychomoteur mais très forte pour les deux autres.

Pour les 18 enfants exposés à la carbamazépine seule, les posologies varient de 400 à 1200 mg/j (moyenne = 778 ± 205 mg/j), 40 % de dysmorphie, 30 % de retard psychomoteur et 30 % de malformations. Il n'y a pas de corrélation entre la posologie et la gravité du tableau, pour aucun des trois critères (mais la variation de posologie est faible pour la carbamazépine dans cette population).

- **Etude prospective multicentrique QD, QI, retard de développement (Bromley et al., 2010 – Baker et al., 2015)**

Etude 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). A 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.

Tableau 97 : Comparaison des quotients de développement rapportés chez les enfants, selon leur exposition *in utero* aux antiépileptiques (d'après Bromley et al., 2010)

	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*	13	92 (83,3 – 101,4)	0,033	/	30 %	0,007
Polythérapie	30	94 (86,5 – 102,2)	0,058	/	20 %	0,011

* : 7 phénytoïne ; 2 topiramate ; 2 gabapentine ; 1 vigabatrin ; 1 oxcarbazépine

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 associé 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.

Une relation dose-dépendante est rapportée pour le valproate avec des scores de développement inférieurs pour des doses pré-conceptionnelles supérieures à 900 mg ($p < 0,001$), alors que la dose cumulée administrée pendant la grossesse n'est pas corrélée au quotient de développement. Une relation dose-effet n'est pas retrouvée pour la carbamazépine ou la lamotrigine, qu'il s'agisse de dose préconceptionnelle ou dose cumulée pendant la grossesse.

Après contrôle sur les caractéristiques 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 ($p = 0,026$).

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.

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.

○ 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. Des différences entre les répondeurs et les non répondeurs ont été rapportées en termes de QI maternel, âge maternel, statut socio-économique et tabagisme. Les quotients intellectuels et les besoins en soutien scolaire selon les types d'expositions sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 98 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants et leur besoin en soutien scolaire, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Baker et al., 2015)

	n	Quotient intellectuel (QI)				Besoin de soutien scolaire		
		Global (SD)	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*	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)	/	/	/

* : 8 phénytoïne ; 2 topiramate ; 2 gabapentine ; 1 vigabatrin ; 1 oxcarbazépine. SD : standard deviation

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.

○ 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 : 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 (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 (avec des 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).

Autres monothérapies : un besoin accru en soutien scolaire est rapporté chez les enfants exposés *in utero* aux autres monothérapies par comparaison au groupe contrôle.

- Acide folique

Les auteurs ne rapportent pas de différence de QI entre les enfants nés de mères ayant pris de l'acide folique avant la conception *versus* ceux nés de mères n'en ayant pas pris.

Enfin, il convient de noter que 46 % des enfants nés de mère épileptiques (n = 92) ont consenti à également participer à l'étude NEAD ([Meador et al., 2009](#), [Meador et al., 2013](#)).

- **Etude prospective multicentrique troubles du comportement (Bromley et al., 2008 et Bromley et al., 2013)**

Bromley et al., 2008. Etude prospective conduite chez les enfants nés de mères épileptiques recrutées entre 2000 – 2006 dans des hôpitaux dans la région de Liverpool et Manchester (Liverpool Manchester neurodevelopmental group). Sur la période d'étude, 620 femmes ont été recrutées, soit 632 enfants nés vivants et évalués à 1, 3 et 6 ans. Parmi ces enfants, 296 sont nés de mères épileptiques, dont 249 ont été traitées par antiépileptique en début de grossesse. Les expositions sont les suivantes :

- 64 enfants exposés au valproate en monothérapie,
- 76 enfants exposés à la carbamazépine en monothérapie,
- 44 enfants exposés à la lamotrigine en monothérapie,
- 14 enfants exposés à un autre antiépileptique en monothérapie,
- 51 enfants exposés à une polythérapie,
- 47 enfants nés de mères épileptiques, non exposés à un antiépileptique,
- 336 enfants nés de mères non épileptiques, non exposés aux antiépileptiques.

Un Trouble envahissant du développement (TED) a été diagnostiqué chez 9 des 632 enfants inclus dans l'étude. Un trouble envahissant du développement non spécifié (TED nos) selon les critères du DSM-IV a été rapporté chez un autre enfant. Ainsi, une incidence de 1,6 % de TSA est rapportée dans cette cohorte (10/632). Parmi les 10 enfants présentant un TSA, 3 appartiennent au groupe contrôle non épileptique non exposé (3/336 soit 0,9 %) et 7 ont été exposés *in utero* à un antiépileptique (7/249 soit 2,8 % du groupe exposé), dont 4 exposés au valproate en monothérapie (4/64 soit 6,3 %), 1 exposé à la phénytoïne en monothérapie (1/9 soit 11 %), 1 exposé à la lamotrigine en monothérapie (1/44 soit 2%) et un co-exposé à la lamotrigine et au valproate (1/51 soit 2%). L'interview conduite auprès des parents des enfants présentant n'a pas identifiée d'antécédents familiaux de TSA. Les auteurs concluent que les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie ont une fréquence de TSA ou apparentés 7 fois supérieure à celle observée dans la population contrôle (0,9 %) et supérieure à la fréquence attendue en population générale (0,6 %). Aucune conclusion ne peut être émise concernant l'exposition *in utero* à la lamotrigine ou à la phénytoïne en monothérapie puisqu'un seul cas de TSA est rapporté dans chacun de ces groupes.

Tableau 99 : Comparaison des proportions d'enfants présentant un trouble du spectre autistique, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Bromley et al., 2008)

	n	Nombre d'enfants présentant un TSA	% d'enfants présentant un TSA
Non épileptique non traitée	336	3	0,9 %
Epileptique non traitée	47	0	0 %
Monothérapie			
Valproate	64	4	6,3 %
Carbamazépine	76	0	0 %
Phénytoïne	9	1	11 %
Lamotrigine	44	1	2 %
Polythérapie	51	1	2 %
Antiépileptique	249	7	2,8 %

(1) Groupe contrôle de mères non épileptiques, non comparables pour SES et QI ; (2) Effectif réduit
(3) Faible taux de participation ; (4) Evaluation en insu

Résultats préliminaires, avec sans doute de nombreux doublons avec l'étude de Bromley et al., 2013, ayant elle-même des doublons avec d'autres études. Ainsi, les résultats de l'étude de Bromley et al., 2013 seront privilégiés.

Bromley et al., 2013. Suite de l'étude Bromley et al., 2008 (enfants de 6 ans). Etude prospective conduite chez les enfants nés de mères épileptiques recrutées entre 2000 et 2004 dans des hôpitaux dans la région de Liverpool et Manchester (Liverpool Manchester neurodevelopmental group), avec pour objectif d'évaluer le risque de troubles neurodéveloppementaux avec différents antiépileptiques. Après exclusion de 20 grossesses ayant abouti à une mort fœtale/néonatale et des enfants ou des mères dont les conditions peuvent influencer le développement neurologique (anomalies chromosomiques et hydrocéphalie), ainsi que des 80 mères ne pouvant être recontactées, 528 grossesses ont été incluses à l'étude. Les enfants sont évalués à l'âge de 1 an, 3 ans et 6 ans pour leur développement physique

et cognitif. L'évaluation a été conduite par une interrogation structurée des parents par un assistant de recherche entraîné ou les auteurs, en aveugle quant à la présence d'une épilepsie maternelle et à l'exposition *in utero* aux antiépileptiques.

A noter que 39% des enfants de mère épileptiques ont également été inclus dans une étude US/UK (Meador 2006, Meador 2009, Cohen 2011, Meador 2011).

Parmi les 528 enfants, 415 (214 contrôles et 201 enfants nés de mères épileptiques) ont été évalués à l'âge de 6 ans (78,6 %). Des différences significatives ont été constatées entre les enfants ayant été évalués ou ceux n'ayant pas été évalués, en termes de QI maternel, statut socio-économique maternel, âge maternel et tabagisme au cours de la grossesse. Par rapport au groupe contrôle (non épileptique), les femmes épileptiques sont plus jeunes (28 *versus* 29 ans), ont un QI plus faible ($p < 0,001$), sont moins nombreuses à avoir consommé de l'alcool pendant la grossesse (17,9 % *versus* 30,8 % ; $p = 0,004$) et plus nombreuses à avoir fumé (27,9 % *versus* 15,9 % ; $p = 0,008$).

A l'âge de 6 ans, 19 enfants ont été diagnostiqués avec des troubles neuro-développementaux : 12 enfants ont un diagnostic de TSA (parmi lesquels, 1 a également eu un diagnostic de TDAH) ; 3 de TDAH isolé et 4 de dyspraxie. Chez 3 de ces 19 enfants (16 %), des malformations ont également été rapportées. Les troubles neuro-développementaux (TSA, TDAH et dyspraxie analysés ensemble) ont été plus fréquemment rapportés chez les enfants nés de mères épileptiques (15/201 ; 7,46 %) par rapport au groupe contrôle (4/214 ; 1,87 %). La prévalence de ces troubles varie suivant les antiépileptiques considérés :

Tableau 100 : Comparaison des proportions d'enfants présentant un trouble du comportement, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimation de risque (d'après Bromley *et al.*, 2013)

	n	Nombre d'enfants présentant un trouble du développement (TSA, TDAH ou dyspraxie)	% d'enfants présentant un trouble du développement (TSA, TDAH ou dyspraxie)	ORa ajusté (IC 95 %)
Non épileptique non traitée	214	4	1,9 %	Référence
Epileptique non traitée	26	0	0 %	/
Monothérapie				
Valproate	50	6	12 %	6,05 (1,65 – 24,53)
Carbamazépine	50	1	2 %	1,09 (0,06 – 7,39)
Lamotrigine	30	2	6,7 %	4,06 (0,55 – 22,2)
Autres	14	2*	14,3 %	8,17 (1,09 – 49,4)
Polythérapie				
Incluant valproate	20	3	15 %	9,97 (1,82 – 49,4)
Excluant valproate	11	1	9,1 %	4,95 (0,25 – 40,45)

*1 cas après exposition à la phénytoïne, 1 cas après exposition à la vigabatrine

L'analyse en régression multiple montre donc un excès de risque pour les enfants exposés *in utero* : au valproate en monothérapie et en polythérapie, et aux « autres monothérapies ». Cet excès de risque n'est pas retrouvé pour : la lamotrigine, la carbamazépine ou la polythérapie sans valproate.

Une association est trouvée entre la fréquence des troubles neuro-développementaux et la dose de valproate en monothérapie, mais elle n'atteint pas la significativité ($p = 0,1$). Bien que la prévalence des troubles neuro-développementaux soit similaire suivant les types d'épilepsie maternelle (focale 8,33% ; idiopathique généralisée 6,15% ; et non classifiée 7,14%), une association significative est constatée, uniquement chez les enfants nés de mères avec une épilepsie focale (ORa = 4,76 (1,42 – 15,94)).

A noter que 39% des enfants nés de mères épileptiques sont inclus dans l'étude US/UK (Cohen *et al.*, 2011). Cette étude collaborative inclut les données de 86 enfants de la présente étude (21%).

1.1.2 Registre épilepsie & grossesse du Royaume Uni (UKEPR, volet Irlande)

Cummings *et al.*, 2011. Etude 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 :

- 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) ; « accéléré » (≥ 1 SD par rapport à la moyenne). Finalement, les enfants ont été répartis en 2 groupes : retard significatif + retard modéré, développement « normal » + « accéléré ».

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 antiépileptiques 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)).

Tableau 101 : Comparaison des proportions d'enfants présentant retard psychomoteur, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimation de risque (d'après Cummings *et al.*, 2011)

	n	Retard significatif ou modéré	Développement « normal » ou « accéléré »	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.

1.1.3 Etude NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs), UK et USA

○ [Meador et al., 2009, 2012 et 2013](#)

L'étude multicentrique NEAD (Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs) a recruté au sein de 25 centres d'épilepsie au Royaume Uni et aux Etats Unis, des femmes enceintes traitées par antiépileptiques en monothérapie (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, valproate) entre octobre 1999 et février 2004. Ont été exclues les femmes ayant un QI inférieur à 70, les femmes positives pour la syphilis ou le HIV, celles ayant une pathologie cérébrale évolutive ou d'autres pathologies majeures (ex : diabète), les femmes exposées à des agents tératogènes, celles ayant une mauvaise observance au traitement antiépileptique, celles ayant abusé de drogues l'année précédente (ou ayant des séquelles d'un abus). Cette étude n'a pas inclus de groupe contrôle. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, avec un suivi longitudinal : les évaluations ont été conduites chez les enfants à l'âge de 3 ans ; 4,5 ans et 6 ans (Meador et al., 2009 ; Meador et al., 2012 ; Meador et al., 2013). Le QI a été évalué en aveugle (exposition ou non de l'enfant non connue au moment de l'examen), selon les échelles suivantes :

- Differential ability scales pour les enfants de 3 ; 4,5 et 6 ans ;
- Bayley Scales of Infant Development pour les enfants de 2 ans ;
- les 5 échelles suivantes ont également été utilisées pour les enfants de 6 ans :
 - Children's memory scale (CMS),
 - Behavior rating inventory of executive function (BRIEF),
 - Developmental neuropsychological assessment (NEPSY),
 - Expressive one-word picture vocabulary test, et le developmental test of visual motor integration (DTVMI)

Les potentiels facteurs confondants suivants ont été testés : QI maternel, type d'antiépileptique, dose standardisée, âge gestationnel à la naissance, supplémentation préconceptionnelle en acide folique, âge maternel, ethnicité, niveau d'éducation maternel, type d'épilepsie ou de crises, fréquence de crises au cours de la grossesse, lieu, statut socio-économique, statut professionnel, tabagisme, consommation d'alcool, traitement concomitant, poids de naissance, grossesse désirée ou non, compliance au traitement antiépileptique, anomalies congénitales ou complications pour les grossesses présentes et passées, allaitement.

Après analyse des potentiels facteurs confondants, les facteurs influant sur le QI retenus sont : l'antiépileptique, la dose standardisée, le QI maternel, l'âge maternel, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation préconceptionnelle en acide folique.

L'étude est constituée de 258 enfants testés à l'âge de 3 ans, 209 enfants testés à l'âge de 4,5 ans (âge compris entre 4,3 et 5,1 ans) et 224 enfants testés à l'âge de 6 ans (âge compris entre 5,8 et 7,3 ans). Les résultats ont été standardisés sur l'âge des enfants. Les résultats suivants ont été rapportés pour les enfants suivis à 3 ans ; 4,5 ans et 6 ans :

Tableau 102 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Meador et al., 2009, 2012, 2013)

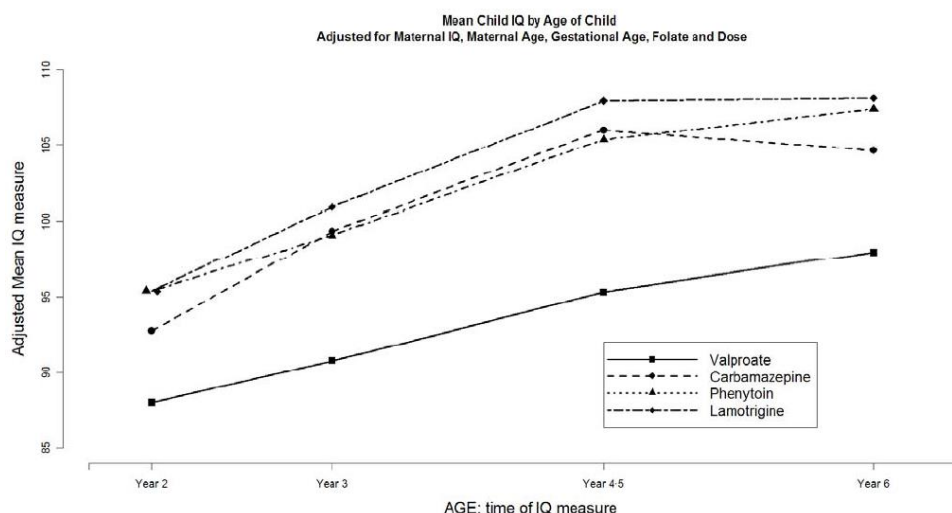
	n	QD/QI moyen (IC95%)	p (par rapport au valproate)	QI verbal moyen (IC95%)	QI non verbal moyen (IC95%)	% QI < 70 [†]	% QI < 70 [‡]	% QI < 85 [†]	% QI < 85 [‡]
Etude à 2 ans (n = 187)									
Carbamazépine	48	93	/	/	/	12	7	31*	14
Lamotrigine	68	95	/	/	/	9	6	16*	12
Phénytoïne	42	95	/	/	/	12	7	40*	25
Valproate	29	88	/	/	/	24	21	41*	32
Etude à 3 ans (n = 258)									
Carbamazépine	73	98 (95 - 102)	0,04	93 (87 - 97)	100 (95 - 104)	4	0	20*	19
Lamotrigine	84	101 (98 - 104)	0,009	97 (92 - 101)	106 (102 - 111)	3	3	12*	13
Phénytoïne	48	99 (94 - 104)	0,04	96 (91 - 101)	102 (97 - 107)	5	0	31*	21
Valproate	53	92 (88 - 97)	Référence	84 (79 - 89)	99 (93 - 104)	13	9	37*	36
Etude à 4,5 ans (n = 209)									
Carbamazépine	54	107 (103 - 110)	0,0032	102 (98 - 105)	108 (104 - 112)	4*	2*	4*	9
Lamotrigine	73	106 (102 - 109)	0,0056	99 (96 - 102)	108 (105 - 112)	0*	0*	0*	8
Phénytoïne	43	106 (102 - 111)	0,0156	101 (96 - 105)	107 (102 - 112)	0*	0*	0*	3
Valproate	39	96 (92 - 101)	Référence	91 (86 - 95)	102 (96 - 106)	10*	12*	10*	12
Etude à 6 ans (n = 224)									
Carbamazépine	61	106 (103 - 109)	0,0010	104 (102 - 107)	104 (102 - 107)	2	2	8*	9*
Lamotrigine	74	108 (105 - 111)	0,0003	105 (102 - 107)	108 (105 - 110)	0	0	3*	2*

Phénytoïne	40	109 (105 - 113)	0,0004	106 (102 - 109)	106 (103 - 109)	0	0	5*	0*
Valproate	49	98 (95 - 102)	Référence	97 (94 - 100)	101 (104 - 106)	4	0	16*	15*

† en considérant l'ensemble des enfants ; ‡ en considérant uniquement les enfants évalués aux 3 âges (3 ans ; 4,5 ans et 6 ans) ;

* différence statistiquement significative avec chacun des autres antiépileptiques étudiés.

Figure A2. Mean cognitive scores (i.e., BSID & IQ) across ages 2, 3, 4.5, and 6 years.



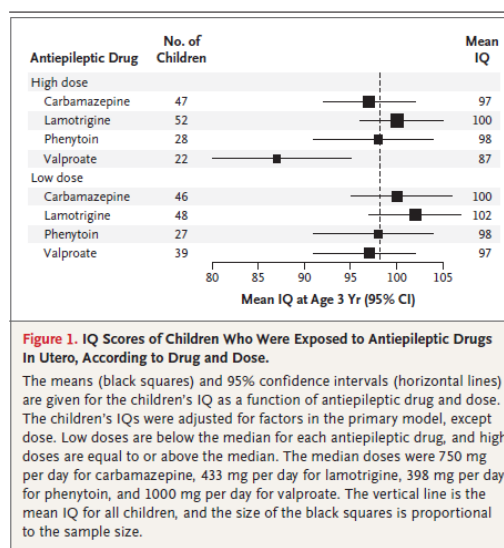
Aux 3 âges de suivi des enfants, les auteurs rapportent une diminution statistiquement significative du QI des enfants exposés *in utero* au valproate (d'environ 10 points) par rapport à chacun des autres antiépileptiques étudiés. Aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre les autres antiépileptiques étudiés (carbamazépine, lamotrigine et phénytoïne). Plus l'enfant avance en âge, plus la significativité est forte et la différence importante entre le valproate et les autres antiépileptiques, révélant une persistance de l'effet avec l'âge et une exacerbation de l'écart.

Les auteurs mettent en évidence un effet plus important du valproate sur le QI verbal que sur le QI non verbal. Il convient de noter qu'à l'âge de 3 ans, le QI verbal des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine semble inférieur à la moyenne, mais à 6 ans, le retard apparaît moindre et seuls les enfants exposés au valproate ont encore un QI verbal inférieur aux enfants exposés aux autres antiépileptiques étudiés. A l'âge de 6 ans, le QI non verbal des enfants exposés *in utero* au valproate est statistiquement inférieur au QI des enfants exposés *in utero* à la lamotrigine, tandis que la différence avec la carbamazépine et la phénytoïne n'atteint pas la significativité statistique. De plus, chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine, le QI verbal est statistiquement inférieur au QI non verbal (pour lesquels les scores moyens ne sont pas affectés) et une plus faible proportion de droitiers (59/71 ; 83%) est rapportée par rapport à un échantillon normalisé (173/187 ; 93 %).

■ Relation effet dose

Une corrélation négative est rapportée entre la dose de valproate et le QI de l'enfant. De plus, un QI à l'âge de 6 ans statistiquement inférieur est observé 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. En considérant les QI moyens à 3 ans et à 6 ans, une telle relation dose-effet n'est pas rapportée pour les 3 autres antiépileptiques étudiés : carbamazépine avec une dose médiane à 700 mg), lamotrigine avec une dose médiane à 433 mg, et phénytoïne avec une dose médiane à 398 mg.

A l'âge de 3 ans, les QI moyens (et intervalles de confiance) des enfants selon s'ils ont été exposés à des fortes doses (supérieures à la médiane) ou à de faibles doses (supérieures à la médiane) sont rapportés dans la figure suivante (d'après Meador *et al.*, 2009).



- Acide folique

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).

- 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.

- Fonctions exécutives et mnésiques

Les auteurs calculent un indice de mémoire générale (à partir des scores de mémoire immédiate et mémoire différée visuelle et verbale de l'échelle Children's memory scale) et rapportent une différence statistiquement significative entre les enfants exposés *in utero* au valproate et les enfants exposés à la carbamazépine ($p = 0,001$), la lamotrigine ($p = 0,0003$) et la phénytoïne ($p = 0,026$).

L'index exécutif (score composite moyenne scores tour (planification), fluence verbale et attention visuelle) de la NEPSY, réalisé auprès de l'enfant) est non significativement différent entre la phénytoïne et le valproate ($p = 0,28$) et entre la carbamazépine et le valproate ($p = 0,055$), mais est significativement plus élevé pour lamotrigine ($p = 0,007$) par rapport aux enfants exposés au valproate.

L'évaluation des fonctions exécutives réalisée *via* le BRIEF (réalisé auprès des parents) ne met pas en évidence de différence statistiquement significative entre la valproate et les 3 autres antiépileptiques traitements étudiés (carbamazépine, lamotrigine et phénytoïne).

Pour chacun de ces tests, une corrélation négative est rapportée entre la dose de valproate et le résultat du test. Aucune relation dose effet n'est mise en évidence pour les autres antiépileptiques étudiés.

Tableau 103 : Comparaison des fonctions exécutives et mnésiques des enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimation de risque (d'après Meador *et al.*, 2013)

	n	General memory index (IC95%)		Executive index (IC95%)		BRIEF (IC95%)	
		Scores	p (par rapport au valproate)	Scores	p (par rapport au valproate)	Scores	p (par rapport au valproate)
Etude à 6 ans (n = 224)							
Carbamazépine	61	104 (100-108)	0,001	105 (103-108)	0,0546	101 (98-104)	0,11
Lamotrigine	74	106 (102-110)	0,0003	107 (104-109)	0,0078	100 (97-103)	0,11
Phénytoïne	40	101 (96-107)	0,026	103 (100-106)	0,28	100 (95-104)	0,11
Valproate	49	92 (87-98)	Référence	101 (98-104)	Référence	105 (101-108)	Référence

- Mc Vearry *et al.*, 2009 ; Cohen *et al.*, 2011, 2013

- Fluence et originalité cognitive (Mc Vearry *et al.*, 2009) (enfants de 3,5 à 5 ans)

Ce domaine a été évalué par le biais du test TCAM (Torrance Thinking Creatively in Action and Movement) réalisé par un examinateur, chez 42 enfants âgés de 3,5 à 5,5 ans, à leur domicile. Les auteurs rapportent des scores de fluence « Fluency » (aspect quantitatif) et d'originalité cognitive « Originality » (qualitatif) statistiquement inférieurs chez les enfants exposés *in utero* au valproate par comparaison aux enfants exposés à la carbamazépine et par rapport à la lamotrigine (absence de différence significative avec les scores moyens de la population générale). Aucune différence statistique n'est observée entre les enfants exposés à la carbamazépine et ceux exposés à la lamotrigine. Les doses de carbamazépine variaient entre 200 et 1500 mg/j (médiane = 800 mg/j) ; de lamotrigine variaient entre 200 et 900 mg/j (médiane = 400 mg/j) et de valproate variaient entre 750 et 2750 mg/j (médiane = 1250 mg/j). La relation dose-effet n'a pas été étudiée statistiquement par manque d'effectifs. Le QI maternel ne différait pas entre les 3 groupes. A noter que les effectifs dans chacun des groupes sont restreints, ce qui pose la question de la puissance.

Tableau 104 : Comparaison des scores au test TCAM, selon l'exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Mc Vearry *et al.*, 2009)

	TCAM				
	n	Scores de fluence « Fluency » (SD)	p	Scores d'originalité cognitive « Originality » (SD)	p
Carbamazépine	16	95,5 (18,1)	< 0,003	99,4 (17,1)	< 0,01
Lamotrigine	17	96,8 (13,5)	< 0,0015	103,1 (14,8)	< 0,002
Valproate	9	76,3 (7,5)	Référence	84,2 (3,23)	Référence

- Développement moteur (Cohen 2011) (à l'âge de 3 ans)

Le développement moteur a été évalué en aveugle par le biais du test BSID II (Bayley Scales of Infant Development, motor scale), à l'âge de 3 ans. L'analyse ne montre pas de différence de scores moyens ajustés entre les 4 antiépileptiques étudiés (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et valproate). Une relation dose effet est observée pour le valproate et la carbamazépine, mais n'est pas rapportée pour la lamotrigine et la phénytoïne.

- Fonctionnement adaptatif (Cohen, 2011, Cohen 2013) (à l'âge de 3 ans et à l'âge de 6 ans)

Le fonctionnement adaptatif a été évalué par le biais du test ABAS II (*Adaptive behavior assessment system*) complété par les parents et les enseignants.

A l'âge de 3 ans, l'analyse ne montre pas de différence statistiquement significative entre les scores moyens des 4 antiépileptiques étudiés (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et valproate). Une relation dose effet est observée pour le valproate et la carbamazépine, après ajustement sur le QI maternel, mais n'est pas rapportée pour la lamotrigine et la phénytoïne.

A *contrario*, à l'âge de 6 ans, les scores obtenus chez les enfants exposés *in utero* au valproate sont statistiquement inférieurs à ceux des enfants exposés à la lamotrigine ($p = 0,0252$) et la phénytoïne ($p = 0,0014$). Les scores des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ne diffèrent pas de ceux exposés au valproate ($p = 0,4$). Une relation dose effet est observée pour le valproate et la phénytoïne.

Tableau 105 : Comparaison du fonctionnement adaptatif des enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Cohen *et al.*, 2011, 2013)

	BSID II motor index*		ABAS II**		
	n	Scores	n	Scores	p (par rapport au valproate)
Etude à 3 ans					
Carbamazépine	51	92 (89-96)	55	97 (93-101)	/
Lamotrigine	62	91 (88-95)	72	97 (93-100)	/
Phénytoïne	32	95 (90-100)	37	100 (95-105)	/
Valproate	38	87 (83-92)	44	93 (89-97)	/
Etude à 6 ans					
Carbamazépine	/	/	46	96 (92-100)	0,4289
Lamotrigine	/	/	60	100 (97-104)	0,0252
Phénytoïne	/	/	28	105 (100-111)	0,0014
Valproate	/	/	41	94 (89-98)	Référence

* scores ajustés sur le QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance, et le site (Royaume Uni/Etats-Unis) ;

** scores ajustés sur la dose standardisée et le niveau d'éducation maternel à l'âge de 3 ans et sur le QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance et la supplémentation en acide folique

- Fonctionnement émotionnel/comportemental

Le fonctionnement émotionnel/comportemental a été évalué par le biais du test BASC (*Behavior assessment system for children*) complété par les parents et les enseignants. L'analyse à 3 ans ne montre pas de différence de scores moyens ajustés entre les 4 antiépileptiques étudiés (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et valproate). Une relation dose effet est observée pour le valproate. L'étude à 6 ans à partir des questionnaires parents, rapporte que les enfants exposés *in utero* au valproate ont une fréquence statistiquement supérieure de comportements atypiques (« atypical behaviours ») et d'inattention par rapport aux enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ou à la phénytoïne (en revanche, pas de différence significative pour la carbamazépine). En revanche aucune différence n'est observée entre les groupes sur les différents sous scores de l'échelle pour les enseignants.

Tableau 106 : Comparaison du fonctionnement émotionnel/comportemental des enfants (à 6 ans), selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Cohen *et al.*, 2013)

Table 6A

Adjusted means^a (95% confidence intervals) for 9 BASC clinical scales for each antiepileptic drug (AED) — parent ratings.

	Carbamazepine	Lamotrigine	Phenytoin	Valproate
Hyperactivity	49 (47:52)	48 (46:51)	47 (44:51)	50 (48:53)
Aggression	48 (46:51)	48 (46:50)	47 (44:50)	48 (46:51)
Conduct Problems	48 (46:51)	47 (45:49)	49 (46:52)	47 (44:49)
Anxiety	46 (43:49)	47 (45:50)	50 (46:53)	46 (43:49)
Depression	48 (46:50)	47 (45:49)	47 (44:49)	47 (44:49)
Somatization	48 (46:51)	47 (44:49)	50 (46:53)	47 (44:50)
Atypicality	49 (47:52)	48 (46:50)	47 (43:50)	52 (50:55)
Withdrawal	50 (48:53)	49 (47:52)	46 (42:49)	50 (47:53)
Attention Problems	51 (48:53)	48 (46:51)	45 (42:49)	53 (50:56)

^a Mean adjusted for maternal IQ, standardized dose, gestational age at birth, and pre-conception folate use.

Table 6B

Adjusted means^a (95% confidence intervals) for 9 BASC clinical scales for each antiepileptic drug (AED) — teacher ratings.

	Carbamazepine	Lamotrigine	Phenytoin	Valproate
Hyperactivity	49 (46:53)	49 (46:53)	48 (42:53)	51 (46:55)
Aggression	48 (45:51)	50 (46:53)	49 (45:54)	50 (46:53)
Conduct Problems	46 (44:49)	47 (44:49)	50 (46:53)	47 (45:50)
Anxiety	47 (44:49)	48 (46:51)	45 (41:49)	49 (46:52)
Depression	48 (45:50)	49 (46:52)	45 (41:50)	52 (48:55)
Somatization	47 (44:51)	51 (47:54)	47 (42:52)	51 (47:54)
Atypicality	51 (46:56)	49 (44:54)	47 (41:54)	58 (52:63)
Withdrawal	48 (44:51)	48 (44:51)	49 (44:53)	54 (50:58)
Attention Problems	50 (47:53)	49 (45:52)	47 (42:52)	54 (50:58)

^a Mean adjusted for maternal IQ, standardized dose, gestational age at birth, and pre-conception folate use.

Les troubles du Déficit d'attention / hyperactivité, de type inattentif ou mixte, ont respectivement été évalués par le biais du domaine « inattention » ou des domaines « inattention » et « hyperactivité », de l'échelle BASC (*Behavior assessment system for children*). Un enfant est considéré à risque s'il présente un score supérieur d'un écart type par rapport à la moyenne. A l'âge de 3 ans, l'évaluation est conduite par les parents. Il ressort que les enfants exposés au valproate (23,3 % ; $p = 0,02$) sont plus à risque d'avoir des troubles à type de Déficit d'attention / hyperactivité, par rapport à la fréquence de survenue aux Etats Unis (7%). Dans l'étude à 6 ans, l'évaluation est conduite par les parents et les enseignants. D'après les résultats aux questionnaires complétés par les parents, les enfants exposés au valproate (22,2 % ; $p = 0,0001$) ou à la carbamazépine (17,3 % ; $p = 0,004$) apparaissent plus à risque d'avoir des troubles à type de Déficit d'attention / hyperactivité, par rapport à la fréquence de survenue aux Etats Unis (7%). En considérant les questionnaires complétés par les enseignants, les enfants exposés au valproate (37,9 % ; $p < 0,0001$) ou à la carbamazépine (23,1 % ; $p = 0,0001$) ou à la lamotrigine (19,44 % ; $p = 0,003$) sont plus à risque d'avoir des troubles à type de Déficit d'attention / hyperactivité, par rapport à la fréquence de survenue aux Etats Unis (7%). Enfin, en considérant les enfants pour lesquels le questionnaire a été complété par les parents et les enseignants, le sur-risque est uniquement rapporté pour les enfants exposés *in utero* au valproate ($p = 0,0028$).

Il convient de noter que le pourcentage d'enfants à risque de troubles du Déficit d'attention / hyperactivité est comparé au pourcentage d'enfants ayant un trouble du Déficit d'attention / hyperactivité. De surcroît, il est important de noter que le même profil de risque est rapporté par les parents et les professeurs à savoir valproate > carbamazépine > lamotrigine > phénytoïne.

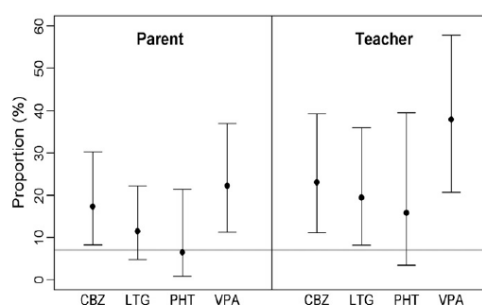


Fig. 2. Percentage of children at risk for ADHD by AED group. Note: The horizontal line depicts the 7% estimate of ADHD in the U.S. population reported in the 2006 National Health Interview Survey conducted by the Centers for Disease Control and Prevention [27].

- Fonctionnement adaptatif (Deshmukh *et al.*, 2016)

252 enfants de mères épileptiques traitées durant toute la grossesse : 97 CBZ, 104 LTG, 51 VPA.

Suivi prospectif

Critères d'exclusion : exposition *in utero* à des tératogènes, antiépileptique pas pris durant toute la grossesse, pathologie mentale maternelle ou troubles de la mémoire maternels

Enfants de 3 à 6 ans.

Objectifs : évaluation du comportement adaptatif, et relation avec la dose

Questionnaire téléphonique auprès des mères : échelle d'évaluation du comportement socioadaptatif de Vineland (*Vineland adaptive behavior scales 2nd edition*) pour évaluer l'autonomie et le fonctionnement adaptatif dans 4 domaines : communication, vie quotidienne, socialisation, développement moteur, domaines eux-même divisés en 11 sous-domaines. A partir de ces 11 sous-domaines, il est évalué :

- un score standard pour chacun des 4 domaines, le score moyen pour chaque domaine étant de 100 ± 15 . Ces scores standards de Vineland sont répartis, du plus élevé au plus faible, en : fonctionnement adaptatif élevé, modérément élevé, adéquat, modérément faible, faible
- le score ABC : Adaptive Behavior Composite (somme des 4 scores), score d'évaluation globale du fonctionnement adaptatif individuel, évalué de la naissance à 6 ans

Facteurs d'ajustements : âge maternel, niveau d'éducation, prise de folates, consommation de tabac et d'alcool, âge gestationnel, poids de naissance.

Autres facteurs confondants : statut marital, couverture maladie, crises convulsives pendant la grossesse, présence de malformations majeures chez l'enfant, type d'épilepsie.

Des différences significatives sont observées entre les 3 groupes d'enfants pour : le niveau d'éducation maternel, le statut marital, la prise d'acide folique, la présence d'une malformation, le type d'épilepsie, crises d'épilepsie néonatale, l'âge au moment du questionnaire.

ABC global et domaines

Les scores standards ABC n'étaient pas statistiquement différents de la moyenne attendue (valeur à 100) chez les enfants exposés *in utero* à la CBZ ($p=0,486$), ils étaient significativement supérieurs à la moyenne attendue dans le groupe lamotrigine ($p=0,006$), ils étaient significativement inférieurs à la moyenne attendue dans le groupe valproate ($p=0,006$).

Après ajustement sur l'âge maternel, le niveau d'éducation, la prise d'acide folique, la consommation de tabac et d'alcool, l'âge gestationnel et le poids de naissance, les scores ABC moyens étaient de 95,6 (95% CI : 91-100) dans le groupe valproate, 100,8 (95% CI 98-103) dans le groupe carbamazépine et 103,5 (95% CI : 101-106) dans le groupe lamotrigine ($p=0,0117$).

En ce qui concerne les différents domaines :

- Socialisation : score standard statistiquement inférieur pour le valproate par rapport à la carbamazépine et à la lamotrigine ($p=0,026$)
- Communication : scores standards inférieur pour le valproate par rapport à la carbamazépine et à la lamotrigine sans atteindre la significativité ($p=0,053$)
- Motricité : score standard statistiquement inférieur pour le valproate par rapport à la carbamazépine et à la lamotrigine ($p=0,018$)
- Vie quotidienne : pas de différence significative entre les groupes, mais score inférieur à la moyenne dans le groupe valproate et supérieur à la moyenne dans le groupe lamotrigine.

Les différences persistaient après ajustement sur le statut marital, couverture maladie, crises d'épilepsie pendant la grossesse, présence d'une malformation majeure.

Niveaux adaptatifs et sous-domaines

Les enfants exposés au valproate avaient plus fréquemment des niveaux adaptatifs bas ou modérément bas que les enfants des 2 autres groupes, avec des différences significatives pour tous les items sauf dans le domaine « communication » et les sous-domaines « written skills » et « personal skills ». Les enfants exposés au valproate sont ainsi plus susceptibles de nécessiter une prise en charge pour troubles du comportement adaptatif :

Table 4

Frequency of low and moderately low adaptive levels in the overall ABC, domain, and subdomain categories for each drug group. Significant p-values ($p < 0.05$) are indicated in bold print.

	CBZ % (n)	LTG % (n)	VPA % (n)	p-Value
ABC	5.1% (5)	2.9% (3)	19.6% (10)	<0.001
Communication	10.2% (10)	7.7% (8)	17.6% (9)	0.166
Receptive	11.2% (11)	3.8% (4)	17.6% (9)	0.017
Expressive	6.1% (6)	5.8% (6)	33.3% (17)	<0.001
Written	9.2% (9)	13.5% (14)	19.6% (10)	0.198
Daily living skills	5.1% (5)	10.6% (11)	17.6% (9)	0.049
Personal	14.3% (14)	15.4% (16)	27.5% (14)	0.103
Domestic	4.1% (4)	4.8% (5)	15.7% (8)	0.016
Community	6.1% (6)	10.6% (11)	25.5% (13)	0.002
Socialization	5.1% (5)	4.8% (5)	21.6% (11)	<0.001
Interpersonal	9.2% (9)	5.8% (6)	21.6% (11)	0.002
Play	5.1% (5)	3.8% (4)	23.5% (12)	<0.001
Coping	12.2% (12)	12.5% (13)	27.5% (14)	0.029
Motor skills	8.2% (8)	7.7% (8)	31.4% (16)	<0.001
Gross	13.3% (13)	6.7% (7)	33.3% (17)	<0.001
Fine	10.2% (10)	8.7% (9)	23.5% (12)	0.022

Les items significativement différents entre le valproate et la lamotrigine d'une part et le valproate et la carbamazépine d'autre part sont les « compétences motrices » et les « interactions sociales ». Aucune différence n'a été observée entre les groupes lamotrigine et carbamazépine :

Table 5

Odds ratios for low and moderately low adaptive levels in the ABC, domain, and subdomain categories for each exposure group, adjusted for propensity scores from maternal age, maternal education, folate use, cigarette and alcohol exposure, gestational age, and gestational weight. Significant p-values ($p < 0.05$) are indicated in bold print.

	CBZ vs. LTG			CBZ vs. VPA			LTG vs. VPA		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value
ABC	1.46	0.24–9.03	0.876	0.16	0.03–0.92	0.038	0.11	0.02–0.74	0.019
Communication	2.91	0.64–13.21	0.222	0.68	0.15–3.05	0.815	0.23	0.04–1.27	0.109
Receptive	6.31	0.92–43.22	0.064	0.97	0.19–4.94	0.999	0.15	0.02–1.30	0.099
Expressive	1.20	0.22–6.36	0.966	0.18	0.04–0.83	0.023	0.15	0.03–0.71	0.012
Written	0.67	0.19–2.39	0.744	0.49	0.10–2.45	0.551	0.73	0.17–3.20	0.869
Daily living skills	0.64	0.15–2.75	0.757	0.48	0.09–2.66	0.570	0.74	0.16–3.44	0.889
Personal	1.12	0.37–3.36	0.969	0.42	0.11–1.52	0.254	0.37	0.11–1.30	0.154
Domestic	0.98	0.16–5.97	0.999	0.37	0.06–2.45	0.433	0.38	0.06–2.39	0.433
Community	0.55	0.13–2.25	0.576	0.23	0.05–1.15	0.082	0.42	0.11–1.71	0.319
Socialization	1.54	0.18–13.15	0.885	0.15	0.02–1.00	0.050	0.10	0.01–0.89	0.037
Interpersonal	2.43	0.44–13.38	0.441	0.32	0.06–1.65	0.232	0.13	0.02–0.91	0.037
Play	1.17	0.17–7.88	0.979	0.15	0.03–0.90	0.035	0.13	0.02–0.83	0.027
Coping	1.47	0.43–5.06	0.743	0.39	0.10–1.56	0.251	0.27	0.07–1.07	0.067
Motor skills	0.81	0.19–3.41	0.938	0.07	0.01–0.42	0.001	0.09	0.02–0.49	0.003
Gross	1.86	0.50–6.96	0.513	0.20	0.05–0.82	0.020	0.11	0.02–0.50	0.002
Fine	0.98	0.26–3.64	0.999	0.21	0.04–1.06	0.063	0.22	0.04–1.11	0.072

Relation dose-effet

ABC global et domaines : pour le valproate, une relation inverse significative est retrouvée entre la dose au 1^{er} trimestre et le score ABC, le score de socialisation et le score de motricité, avec les doses les plus fortes associées aux scores les plus faibles, et une tendance non significative pour le score de communication. De même, des doses de valproate $\geq 1000\text{mg/j}$ sont associées significativement aux valeurs les plus faibles pour le score ABC et les scores standards dans tous les domaines. Après exclusion des enfants exposés au valproate $> 1000\text{mg/j}$, aucune différence n'était retrouvée entre les 3 groupes d'enfants.

Niveaux adaptatifs et sous-domaines : pour le valproate, le risque de scores faibles ou modérément faibles augmentait dans pratiquement tous les domaines et sous-domaines (à l'exception du sous-domaine « written communication », avec une significativité uniquement pour les sous-domaines « interpersonal », « play », « gross motor skills »).

Pour les groupes lamotrigine et carbamazépine, aucune relation n'a été observée entre la dose et la prévalence de scores faibles ou modérément faibles.

Pour chacun des items, une relation dose effet n'est observée que pour le valproate sur les items interactions sociales et compétences motrices, ce qui renforce les résultats précédents.

1.1.4 Registre Grossesse australien ("Australian Pregnancy Registry")

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 pour [Nadebaum et al., 2011](#) et 2007-2010 pour [Wood et al., 2015](#)). Il s'agit d'études prospectives.

- Troubles du langage ([Nadebaum et al., 2011](#))

L'étude porte 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, au moyen du :

- 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. A 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.

Tableau 107 : Comparaison des troubles du langage rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Nadebaum *et al.*, 2011)

	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 %

S'agissant du QI global, les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie, ou à des polythérapies (incluant ou non le valproate) ont un QI significativement inférieur à la moyenne du test. Sont principalement concernés les scores de compréhension verbale et de travail de mémoire. La dose de valproate est inversement corrélée aux scores de compréhension, de manière statistiquement significative, tandis qu'une corrélation non significative est obtenue pour les autres composantes du QI. Les données suggèrent que des doses supérieures de valproate entraînent une plus forte proportion d'enfants avec un QI inférieur à 80, mais aucune comparaison n'atteint la significativité statistique.

Tableau 108 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les mères et les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Nadebaum *et al.*, 2011)

	n	QI maternel (SD)	QI global moyen (SD)	QI verbal moyen (SD)	QI non verbal moyen (Perceptual reasoning) (SD)
Monothérapie					
Valproate	23	105,7 (13,2)	94,3 (13,1)	93,0 (12,2)	99,5 (11,9)
Carbamazépine	34	108,3 (12,3)	100,7 (14,3)	98,9 (11,8)	102,9 (14,8)
Lamotrigine	9	109,3 (8,1)	105,1 (5,7)	99,3 (7,3)	108,7 (7,3)
Polythérapie					
Incluant Valproate	15	91,1 (15,2)	81,0 (17,5)	78,3 (18,5)	91,8 (19,6)
Excluant Valproate	19	102,2 (14,3)	93,8 (10,6)	94,1 (9,3)	97,7 (12,1)

▪ Troubles du spectre autistique (Wood *et al.*, 2015)

Concernant le risque de troubles du spectre autistique, 105 enfants ont été évalués entre l'âge de 6 et 8 ans (moyenne 7,4 ans), lors d'un examen neuropsychologique (pas détaillé, standardisé ?), incluant une évaluation *via* l'échelle « Childhood autism rating score » (CARS). Les évaluations ont été conduites en aveugle quant à l'exposition de l'enfant et le statut clinique de la mère par 2 des auteurs de l'étude, et le score a été confirmé au cours de réunions avec un 3^{ème} auteur. L'échelle est gradée de 15 à 60, et les auteurs considèrent les seuils suivants :

- un score ≥ 30 est considéré comme correspondant à un autisme. A noter que d'après [Schopler *et al.*, 1971](#), un tel score est en faveur d'un diagnostic d'autisme
- un score ≥ 27 est considéré comme correspondant à un tableau de « traits autistiques ». A noter que cette notion n'est pas une catégorie diagnostique.

Parmi les 105 enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques, 71 ont été exposés en monothérapie (dont 34 à la carbamazépine, 26 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 analyses prennent en compte les crises au cours de la grossesse, la consommation de marijuana, la supplémentation en acide folique, le QI maternel et le niveau socioéconomique. A noter qu'aucune différence n'est retrouvée entre les groupes en termes de consommation d'alcool, de tabac, de caféine ou d'autres drogues au cours de la grossesse ; de supplémentation en acide folique ; d'âge parental ; de niveau d'éducation parental ; de type d'épilepsie ; de durée d'allaitement ; de complications au cours de la grossesse ; de mode de délivrance ; d'utilisation d'anesthésique ou de nombre d'enfants nés prématurés.

Parmi les 105 enfants inclus à l'étude, 11 présentent des « traits autistiques (score ≥ 27) », parmi lesquels 8 avec des scores ≥ 30 (en faveur d'un diagnostic d'autisme) :

- 2 ont été exposés *in utero* au valproate en monothérapie (2/26 ; 7,7 %),
- 2 à la carbamazépine en monothérapie (2/34 ; 5,9 %)
- 7 à une polythérapie incluant le valproate (7/15 ; 46,7 %).

En comparant les scores entre les groupes d'exposition, il ressort une augmentation statistiquement significative de risque chez les enfants exposés *in utero* à une polythérapie antiépileptique incluant du valproate, par rapport à tous les autres groupes ($p < 0,001$). Les différences entre les autres groupes n'atteignaient pas de significativité statistique. Les auteurs notent que la dose de valproate utilisé en association (moyenne 1589 mg/j (SD = 986,66)) est supérieure à celle utilisée du valproate seul (moyenne 962 mg/j (SD = 629,74)).

La dose de carbamazépine en monothérapie augmentait significativement au cours de la grossesse, mais les scores n'étaient pas significativement corrélés aux doses administrées à chaque trimestre (tous $p > 0,1$).

Les auteurs rapportent que la dose de valproate au cours de la grossesse est significativement prédictive des scores d'autisme, après ajustement sur la polythérapie, la dose moyenne de carbamazépine, la supplémentation en acide folique, les crises au cours de la grossesse, le tabagisme et la marijuana, le QI maternel et le niveau socioéconomique. La supplémentation en acide folique et la consommation de marijuana l'étant également. Ces conclusions sont inchangées en tenant compte de la fratrie, c'est à dire en excluant le frère ou la sœur d'un enfant présentant des troubles.

Tableau 109 : Comparaison des proportions d'enfants présentant un trouble autistique, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Wood *et al.*, 2015)

	N	CARS > 30		CARS 27-29		Total	
		n	%	n	%	n	%
Monothérapie							
Valproate	26	1	3,8 %	1	3,8 %	2	7,7 %
Carbamazépine	34	1	2,9 %	1	2,9 %	2	5,9 %
Polythérapie							
Incluant le valproate	15	6	40 %	1	6,7 %	7	46,7%
Autres (mono et polythérapie sans valproate)	30	0	0 %	0	0 %	0	0 %

1.1.5 Registre Epilepsie et Grossesse Kerala (Inde)

Thomas *et al.*, 2007 ; Thomas *et al.*, 2008. Etude prospective concernant le développement des enfants nés de mères épileptiques, conduite à partir du Registre Epilepsie et Grossesse Kerala (Inde), sur la période 1988 - 2004. Les femmes épileptiques ont été incluses en période pré-conceptionnelle ou pendant la grossesse et ont été suivies pendant la grossesse, l'accouchement puis régulièrement jusqu'à l'âge de 6 ans. Les enfants ont été évalués par un spécialiste, en aveugle, grâce aux tests suivants :

- à l'âge d'un an : Developmental Assessment Scale for Indian Infants (adaptation indienne du test Bayley Scale of Infant Development) concernant le développement moteur et mental ;
- à l'âge de 3 ans : test du langage
- à l'âge de 6 ans :
 - o Malin's Intelligence Scale for Indian Children (adaptation indienne du Wechsler Intelligence Scale for Children)
 - o Test du langage (Malayalam test développé par les auteurs)

Lors de la 1^{ière} évaluation, 395 enfants ont été évalués (62,2 % des enfants éligibles), à un âge moyen de 15,3 mois $\pm$ 4,4 mois. L'exposition prénatale a été la suivante :

- 32 non exposés
- 173 exposés à la carbamazépine (dont 101 en monothérapie : 624 $\pm$ 327 mg/j ; médiane 600 mg/j)
- 112 exposés au valproate (dont 71 en monothérapie : 465 $\pm$ 305 mg/j ; médiane 400 mg/j)
- 106 exposés au phénobarbital (dont 41 en monothérapie : 90 $\pm$ 64 mg/j ; médiane 60 mg/j)
- 80 exposés à la phénytoïne (dont 29 en monothérapie : 226 $\pm$ 114 mg/j ; médiane 200 mg/j)
- 21 exposés au clobazam (dont 0 en monothérapie)
- 14 exposés au clonazepam (dont 2 en monothérapie)
- 4 exposés à la lamotrigine (dont 1 en monothérapie)

Les enfants non exposés *in utero* ont des QDmental et QDmoteur statistiquement supérieurs à ceux exposés aux antiépileptiques. Les auteurs trouvent que le QD est diminué en augmentant le nombre d'antiépileptiques administrés (sauf lorsque n = 3). Parmi les enfants exposés *in utero* à une monothérapie, ceux exposés à la carbamazépine ont les scores les plus élevés de QDmental et dans les plus élevés pour le QDmoteur, tandis que ceux exposés au valproate ont les scores les plus faibles, avec une différence statistiquement significative par rapport aux enfants nés de mères traitées par carbamazépine pour le QD moteur ($p < 0,031$).

Les proportions d'enfants présentant des retards de développement mental (QD < 84) ne diffèrent pas statistiquement entre les groupes d'exposition, variant entre 26,8 % et 40,8 %. *A contrario*, une différence statistiquement significative est observée entre les groupes d'exposition pour les retards de développement moteur.

Tableau 110 : Comparaison des quotients de développement et quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Thomas *et al.*, 2007 et 2008)

	A 1 an					A 6 ans		
	n	QD Mental		QD Motor		n	QIglobal moyen (SD)	Test langage moyen (SD)
		Scores (IC95 %)	Nombre d'enfants QD < 84 (%)	Scores (IC95 %)	Nombre d'enfants QD < 84 (%)			
Aucun	32	92,3 (81,4-103,2)		94,7 (84,9-104,5)		4	86,8 (22,4)	77,2 (13,6)
Phénobarbital	41	90,3 (83,6-97,0)	11 (26,8 %)	94,6 (87,0-102,2)	7 (17,1 %)	14	86,2 (11,0)	70,6 (8,5)
Phénytoïne	29	90,3 (77,3-103,3)	11 (37,9 %)	100 (91,6-108,4)	5 (17,9%)	5	97,8 (9,9)	76,0 (10,7)
Carbamazépine	101	93,1 (87,7-98,5)	30 (29,7 %)	95 (89,7-100,3)	31 (31 %)	14	91,9 (21,7)	74,9 (21,0)
Valproate	71	86,9 (79,1-94,7)	29 (40,8 %)	86,1 (79,3-92,9)	27 (38 %)	12	98,5 (13,5)	81,5 (11,9)
Autres*	4	84,6 (44,2-125,0)		96,4 (73,8-119,0)				

*: 2 clonazépam, 1 lamotrigine et 1 non rapporté

Une corrélation statistiquement significative est trouvée entre la dose de valproate et le QD moteur (ce qui n'est pas le cas pour le QDmental). Aucune corrélation n'est retrouvée entre la dose de carbamazépine d'une part et les QD moteur et mental d'autre part.

Lors de la 2^{nde} évaluation, 71 enfants âgés de $6,4 \pm 0,47$ ans en moyenne ont été examinés (taux de refus de participation 40,4 %), parmi lesquels 44 nés de mères traitées par antiépileptique en monothérapie, 23 en polythérapie et 4 non exposées. Le groupe contrôle est constitué de 201 enfants nés de mères non épileptiques appariés sur l'âge et ayant un niveau d'études maternel comparable.

Les enfants nés de mères épileptiques ont des scores de QI global, QI de performance et tests de langage, statistiquement inférieurs à ceux du groupe contrôle ($p = 0,02$; $p = 0,03$; $p \leq 0,001$ pour tous les domaines, sauf 1), tandis que la différence de QI verbal n'atteint pas la significativité statistique ($p = 0,07$). Les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative entre les scores de QI global et aux tests de langage entre les enfants exposés à une monothérapie donnée par rapport aux expositions aux autres monothérapies.

Gopinath *et al.*, 2015 ont examiné les enfants de ce registre à l'âge de 10-12 ans (âge moyen $11,4 \pm 0,6$ ans). Sont éligibles les 328 enfants nés entre 1998 et 2001, parmi lesquels 190 ont participé à l'étude. Les auteurs ne retrouvent pas de différence statistique entre les 2 groupes (participants ou non) en termes d'âge maternel, de syndrome épileptique, de traitement antiépileptique et dosage, proportion de polythérapie, supplémentation en acide folique, crises au cours de la grossesse ou statut socio-économique. Cent quarante-neuf enfants appariés sur le sexe et l'âge ont été sélectionnés parmi les enfants de 2 écoles voisines afin de constituer le groupe contrôle. Le groupe d'étude et le groupe contrôle sont comparables en termes de QI maternel mais statistiquement différents pour ce qui est du poids de naissance, de l'indice de masse corporel et le niveau d'études maternel et paternel.

Le QI a été déterminé par le test Wechsler Intelligence Scale for Children, traduit de l'anglais. Une validation puis une standardisation a été réalisée par les chercheurs dans le cadre de cette étude (chez 190 enfants en bonne santé), mais pas au-delà. Ainsi, les auteurs précisent que les valeurs des scores de QI obtenus dans cette étude ne peuvent être considérées en tant que valeurs absolues (la validation/standardisation n'étant pas allée au-delà de cette étude).

Les enfants nés de mères épileptiques ont un QI global statistiquement inférieur (8,5 points) à ceux des enfants du groupe contrôle. L'étude sur les types d'antiépileptiques montre que l'exposition prénatale au phénobarbital est associée à une diminution statistiquement significative du QI global par rapport aux autres monothérapies antiépileptiques. Il convient de noter que les doses de phénobarbital utilisées sont élevées ($113,2 \pm 81,7$ mg/j) tandis que les doses de valproate sont faibles ($480,6 \pm 152,7$ mg/j).

Tableau 111 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Gopinath *et al.*, 2015)

AED monothérapie	Exposés			Non exposés à l'antiépileptique considéré
	n	Dose moyenne $\pm$ SD	QI global moyen (SD)	QI global moyen (SD)
Aucun	16	/	/	/
Clonazepam	1	/	74	81 (13,6)
Phénobarbital	22	$113,2 \pm 81,7$ mg/j	74,5 (14)	82,5 (13)
Phénytoïne	11	250 ± 102 mg/j	82,6 (13,5)	80,7 (13,7)
Carbamazépine	40	639 ± 280 mg/j	82,2 (13,9)	80,2 (13,4)
Lamotrigine	1	/	89	80,8 (13,6)
Valproate	36	$480,6 \pm 152,7$ mg/j	82,8 (12,4)	80 (14,1)

1.2 Etudes basées sur des registres populationnels (indépendamment de l'épilepsie)

▪ Christensen *et al.*, 2013 : troubles autistiques

Etude rétrospective établie par croisement des données issues du registre danois des naissances incluant toutes les naissances vivantes entre 1996 et 2006 ($n = 655615$ enfants), des données du registre danois des prescriptions et des données du registre danois psychiatrique (dont $n = 5437$ enfants avec un diagnostic de Trouble envahissant du développement (TED) selon les critères de la CIM-10 (1992) et $n = 2067$ enfants avec un diagnostic d'autisme infantile). Sont considérés comme exposés aux antiépileptiques, les enfants nés dont les mères ont été traitées entre 30 jours avant la conception et la date d'accouchement. La dose moyenne d'antiépileptique par jour a été calculée en divisant la quantité totale délivrée pendant la grossesse (30 jours pré-conception jusqu'à l'accouchement) par le

nombre de jours correspondant à cette période. Les estimations de risque ont été ajustées sur les facteurs de risques environnementaux de troubles autistiques, à savoir, l'âge des parents à la conception, les antécédents psychiatriques parentaux, l'âge gestationnel, le poids de naissance, le sexe de l'enfant, les malformations congénitales et la parité. Les objectifs principaux étaient l'évaluation du risque de troubles du spectre autistique et d'autisme infantile après exposition *in utero* au valproate. L'âge moyen des enfants à la fin du suivi est de 8,8 ans (variant de 4 à 14 ans).

Parmi les enfants inclus à l'étude, 2644 enfants ont été exposés *in utero* aux antiépileptiques dont :

- 508 enfants exposés au valproate (dont 388 en monothérapie) ;
- 321 enfants exposés à l'oxcarbazépine en monothérapie ;
- 647 enfants exposés à la lamotrigine en monothérapie ;
- 269 enfants exposés au clonazépam en monothérapie ;
- 386 enfants exposés à la carbamazépine en monothérapie.

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).

Les analyses de sensibilité relatives au valproate conduisent à des résultats similaires :

- mono- ou polythérapie : les excès de risque statistiquement significatifs de TED et d'autisme infantile observés en polythérapie sont également observés en monothérapie, avec un niveau de risque similaire.
- indication : 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, sans atteindre la significativité statistique pour certaines mesures d'association, ce qui peut s'expliquer par la diminution des effectifs entraînant une diminution de puissance statistique.
- période d'exposition : un excès de risque de TED et d'autisme infantile est également observé (HRa respectivement égaux à 2,2 (1,02 - 4,09) et 5,6 (1,7 - 18,1)) en comparant les enfants exposés au valproate pendant la grossesse à ceux dont les mères ont arrêté le valproate au moins 1 mois avant la conception.
- trimestre d'exposition : un excès de risque de TED et d'autisme infantile est rapporté, que ce soit chez les enfants dont la mère a été traitée par valproate au 1^{er} trimestre de grossesse (n = 441 ; HRa respectivement égaux 2,9 (1,6 - 5,1) et 4,7 (2,2 - 9,9)) ou seulement après le 1^{er} trimestre (n = 67 ; HRa respectivement égaux 3,1 (0,8 - 12,2) et 8,3 (2,1 - 32,4))
- effet-dose : les mêmes niveaux de risque sont observés chez les enfants exposés *in utero* à de fortes doses de valproate (> 750 mg/j) (HRa respectivement égaux 2,5 (1,03 - 6,1) et 4,3 (1,4 - 13,4)) ou à de faibles doses (≤ 750 mg/j) (HRa respectivement égaux 3,2 (1,7 - 6,2) et 5,4 (2,4 - 12,1)).

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 (carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine et clonazépam), seul le valproate entraîne une augmentation statistiquement significative de risque. A noter qu'un doublement de trouble du spectre autistique, n'atteignant pas la significativité statistique est observée chez les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine (HRa = 2,1 (0,96 - 4,6)).**

Tableau 112 : Comparaison des proportions de troubles du spectre autistique et d'autisme infantile rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimation de risque (d'après Christensen *et al.*, 2013)

	N grossesses	Trouble envahissant du développement		Autisme infantile	
		n	HRa (IC 95%)	n	HRa (IC 95%)
Monothérapie					
Valproate	388	12	3.0 (1.7 - 5.4)	7	4.9 (2.3 - 10.3)

Oxcarbazépine	321	7	2,1 (0,96 - 4,6)	1	1,0 (0,1 - 6,9)
Lamotrigine	647	8	1,7 (0,8 - 3,5)	4	1,7 (0,5 - 5,2)
Clonazépam	269	3	0,7 (0,2 - 2,9)	2	0,9 (0,1 - 6,7)
Carbamazépine	386	4	1,0 (0,4 - 2,8)	2	1,4 (0,4 - 5,8)

▪ [Forsberg et al., 2011](#) : réussite scolaire

Etude comparant la réussite scolaire à l'âge de 16 ans d'enfants nés de mères épileptiques. Etude basée sur le croisement de données issues du registre médical de naissance Suédois, du registre patient et d'une étude locale d'un hôpital de Stockholm. Ces données ont permis d'identifier les femmes épileptiques ayant donné naissance entre 1973 et 1986. L'étude consiste à évaluer le niveau scolaire des enfants à la fin de l'enseignement obligatoire, i.e à l'âge de 16 ans. Pour ce faire, les données ont été croisées au registre scolaire suédois « *Swedish School Mark Registry* ». La réussite scolaire des enfants a été étudiée pour 4 matières (sports, mathématiques, suédois et anglais) et catégorisée en : diplôme non passé (l'enfant n'a pas assisté à suffisamment de cours pour l'obtention du diplôme), non obtenu, obtenu, obtenu avec excellence. Les enfants nés de mères épileptiques ont été comparés à tous les autres enfants nés sur la période d'étude considérée (n = 1307083), en ajustant sur l'année de naissance de l'enfant, l'âge maternel, la parité et le niveau éducationnel maternel. Des analyses de sensibilité ont été effectuées : i) en excluant les enfants nés prématurement, avec un faible score Apgar ou présentant une malformation congénitale ; ii) analyses séparées des garçons et des filles.

Sur la période d'étude considérée, 1436 enfants nés de mères épileptiques ont été identifiés, parmi lesquels 201 ont été exclus de l'analyse (93 sont décédés ou on émigrés avant l'âge de 16 ans ; 108 pour lesquels aucun dossier médical n'a été retrouvé) et 165 pour lesquels il n'est pas fait mention d'utilisation d'antiépileptique chez la mère (absence de traitement ou traitement non noté). Parmi les 1070 enfants inclus et exposés *in utero*, 641 ont été exposés en monothérapie et 429 en polythérapie. Les traitements en monothérapie sont : phénytoïne (n = 316), carbamazépine (n = 243), barbiturique (n = 41), primidone (n = 28), valproate (n = 9), autre (n = 4). L'analyse spécifique sur l'antiépileptique n'a été effectuée que pour les 2 antiépileptiques ayant un nombre suffisant de données (phénytoïne et carbamazépine).

Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous. De manière générale, en comparant l'ensemble des enfants nés de mères épileptiques aux enfants nés de mères non épileptiques, les auteurs rapportent une augmentation statistiquement significative d'enfants n'ayant pas obtenu leur diplôme et une diminution statistiquement significative d'enfants ayant obtenu leur diplôme avec excellence, et cela pour les 4 matières considérées. Les auteurs font état d'un surrisque chez les enfants exposés en polythérapie.

S'agissant des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne, aucune différence statistiquement significative n'est rapportée par comparaison à la population contrôle en termes de non obtention du diplôme ou d'obtention avec excellence pour les 4 matières considérées, à l'exception du Sport. En effet, dans cette matière, les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont obtenu en plus faible proportion le diplôme avec excellence.

Concernant les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, les auteurs rapportent une augmentation non statistiquement significative d'enfants n'ayant pas obtenu leur diplôme par rapport aux enfants contrôles (nés de mères non épileptiques), et cela pour les 4 matières considérées. De surcroît, une diminution statistiquement significative d'enfants ayant obtenu leur diplôme avec excellence est observée pour 3 des 4 matières considérées (mathématiques, suédois et anglais), par rapport aux enfants contrôles (nés de mères non épileptiques) et aux enfants exposés *in utero* à la phénytoïne.

Tableau 113 : Comparaison des estimations de risque relatives à la réussite scolaire rapportée chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Forsberg et al., 2011)

Matière	Critère	Aucun antiépileptique identifié	PHE (monothérapie)	CBZ (monothérapie)
Sport	Non obtenu	1,28 (0,81 – 2,03)	1,00 (0,68 – 1,47)	1,50 (0,93 – 2,44)
	Obtenu avec excellence	0,73 (0,52 – 1,03)	0,76 (0,59 – 0,97)	0,73 (0,52 – 1,02)
Mathématiques	Non obtenu	1,44 (0,98 – 2,13)	1,13 (0,81 – 1,54)	1,60 (0,99 – 2,56)

	Obtenu avec excellence	0,64 (0,43 – 0,94)	0,82 (0,62 – 1,07)	0,39 (0,25 – 0,59)*
Suédois	Non obtenu	1,23 (0,78 – 1,95)	1,17 (0,81 – 1,69)	1,32 (0,81 – 2,17)
	Obtenu avec excellence	0,66 (0,72 – 1,95)	0,95 (0,73 – 1,24)	0,41 (0,28 – 0,60)*
Anglais	Non obtenu	1,32 (0,85 – 2,04)	1,16 (0,81 – 1,66)	1,31 (0,78 – 2,18)
	Obtenu avec excellence	0,79 (0,56 – 1,12)	0,92 (0,70 – 1,20)	0,55 (0,39 – 0,78)*

* Différence également statistiquement significative par rapport au groupe exposé à la phénytoïne

▪ Données françaises de l'assurance maladie ([ANSM/ CNAM 2018](#))

Cette étude, basée sur les données exhaustives du Système National des Données de Santé (SNDS, anciennement SNIIRAM), visait à estimer le risque de troubles neuro-développementaux parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie en France comparativement aux enfants non exposés. De plus, il s'agissait d'apporter des éléments nouveaux par rapport aux données de la littérature sur la caractérisation du risque de troubles neuro-développementaux associé à l'acide valproïque selon la dose et la période d'exposition pendant la grossesse, ainsi que sur les risques de troubles neurodéveloppementaux associés aux autres traitements de l'épilepsie. Les enfants nés vivants entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2014, sans diagnostic de malformation cérébrale à la naissance et dont la mère était affiliée au Régime Général de l'Assurance Maladie ont été inclus et suivis jusqu'au 31 décembre 2016, soit au maximum jusqu'à l'âge de 5 ans. Les indicateurs de troubles neuro-développementaux précoces suivants ont été utilisés : diagnostics de troubles mentaux et du comportement effectués lors d'une hospitalisation ou pour une prise en charge d'affection de longue durée, en distinguant les « troubles envahissants du développement » (code CIM-10 : F84) incluant les troubles du spectre autistique, le « retard mental » (F70-F79), les « troubles du développement, psychologique » (F80-F89) incluant les troubles des fonctions cognitives et de leurs acquisitions, et les « comportements et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence » (F90-F98) ; recours à un orthophoniste, un orthoptiste ou un psychiatre. Pour chaque indicateur utilisé, le risque de troubles neuro-développementaux précoces a été comparé entre les enfants exposés *in utero* à un traitement antiépileptique en monothérapie et les enfants non exposés en ajustant sur les caractéristiques sociodémographiques, les indicateurs de santé maternelle et les caractéristiques du nouveau-né. L'ensemble des analyses a été effectué au sein de l'ensemble de la population d'étude puis en restreignant la population aux enfants nés de mère sans maladie psychiatrique identifiée.

Cette étude confirme un risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) - notamment de troubles envahissants du développement et de retard mental - augmenté de l'ordre de 4 à 5 fois en lien avec l'exposition à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie pendant la grossesse, avec un effet dose marqué. De plus, elle fournit des informations nouvelles suggérant que la période d'exposition à risque de troubles neuro-développementaux précoces pourrait se situer plus particulièrement au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de la grossesse. Le risque de troubles neuro-développementaux précoces associé aux autres antiépileptiques, notamment la lamotrigine, apparaît beaucoup moins marqué. Cependant, le risque de troubles neurodéveloppementaux après une exposition *in utero* à la prégabaline nécessite d'être surveillé et doit faire l'objet d'études complémentaires. Les résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'un effet sur le développement neurocognitif précoce de l'exposition *in utero* aux autres antiépileptiques, bien qu'une augmentation de risque ne puisse être exclue de façon certaine. La poursuite du suivi des enfants exposés à l'acide valproïque et aux autres antiépileptiques à partir des données du SNDS, au moins jusqu'à ce qu'ils aient atteint la fin de l'école primaire, est importante afin de confirmer et d'affiner ces résultats, en complément d'une prise en charge adaptée des enfants atteints.

1.3 Etudes prospectives

▪ Cohorte prospective MoBA, Norvège

Veiby *et al.*, 2013. Etude de cohorte prospective Norvégienne MoBA (Mother & Child Cohort Study). La population cible est composée des femmes ayant donné naissance en Norvège. Sont invitées à participer les femmes enceintes, recrutées lors de leur échographie de routine (semaine de grossesse 13-17). Des questionnaires sont envoyés 6 mois après la naissance, puis lorsque l'enfant à 18 et 36 mois afin d'évaluer le développement de l'enfant à 18 et 36 mois. Les questionnaires sont formés d'items issus d'échelles standardisées et validées de développement en situation d'observation et d'entretien semi standardisées mais les questionnaires utilisées dans cette étude ne sont pas validés et sont complétés directement par écrit par les mères, les pères sont également sollicités. Sur la période d'étude (1999 – 2008), 107072 grossesses ont été enregistrées, correspondant à 108976 enfants (soit 18 % des naissances sur la période d'étude). Le taux de participation des grossesses sollicitées à participer est de 38,5%. Parmi les femmes enceintes ayant accepté de participer, les taux de réponse aux questionnaires à 6, 18 et 36 mois sont respectivement de 85 %, 73% et 60 %. L'exposition paternelle durant les 6 mois précédant la conception est également considérée. Au total, 726 enfants de mères épileptiques (dont 333 avec exposition à un antiépileptique) et 653 enfants de pères épileptiques (dont 242 avec exposition à un antiépileptique) constituent le « groupe épilepsie ». Le développement des enfants a été évalué par la batterie de questionnaires complétés par les mères. Les estimations de risque de développement défavorable ont été ajustées sur l'âge maternel, la parité, le niveau d'éducation, le tabagisme, l'anxiété/dépression, la supplémentation en acide folique, la survenue de faible poids de naissance et de malformations.

A l'âge de 18 mois, les questionnaires explorent les altérations de développement de :

- la motricité globale (« gross motor skills ») (ASQ, défini en variable binaire trouble si > 3 SD)
- la motricité fine (« fine motor skills ») (ASQ)
- des aptitudes sociales (« personal social skills ») (échelle personnelle-sociale du questionnaire ASQ)
- de symptômes évocateurs d'autisme (Modified checklist for autism in toddlers (m-CHAT))
- de traits de dépistage autistiques (Early screening of autistic traits (ESAT))

A l'âge de 36 mois, les questionnaires explorent les altérations de développement de :

- la motricité globale (« gross motor skills ») (ASQ)
- la motricité fine (« fine motor skills ») (ASQ)
- les aptitudes à communiquer (« communication skills ») (ASQ)
- les aptitudes à faire des phrases (« sentence skills »)
- les traits autistiques (Social Communication Questionnaire)
- les symptômes de déficit d'attention / hyperactivité (items de la « Child Behavior Checklist » et du DSM IV) (critère qualitatif, défini comme > 2 DS)
- les symptômes d'agressivité (« aggressive symptoms ») (items de la « Child Behavior Checklist ») (critère qualitatif, défini comme > 2 DS).

Sont inclus à l'étude : 333 enfants nés de mères épileptiques exposées à des antiépileptiques, parmi lesquels :

- 104 expositions à la lamotrigine en monothérapie
- 69 expositions à la carbamazépine en monothérapie
- 40 expositions au valproate en monothérapie
- autres expositions en monothérapie : lévétiracétam (n = 17) ; topiramate (n = 10) ; oxcarbazépine (n = 9) ; clonazepam (n = 7) ; phénytoïne (n = 4) ; phénobarbital (n = 4) ; gabapentine (n = 3) ; primidone (n = 1) ; clobazam (n = 1) et non spécifié (n = 2).
- 62 expositions à une polythérapie
- 393 mères épileptiques non exposées à des antiépileptiques ;
- 242 pères épileptiques exposés à des antiépileptiques ;
- 411 pères épileptiques non exposés à des antiépileptiques ;
- 107597 enfants nés de parents non épileptiques (population contrôle).

A l'âge de 18 mois, par comparaison au groupe contrôle, il ressort une augmentation statistiquement significative du risque de :

- retard de développement moteur (OR = 2,7 (1,3 - 4,4)), retard de langage (OR = 3,0 (1,4 - 6,3)), traits autistiques (OR = 17,0 (4,1 - 71,0)) chez les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques en général ;
- difficulté de motricité globale « gross motor skills » (OR = 7,0 (2,4 – 21,0)) chez les enfants exposés *in utero* au valproate (n = 25) ;
- difficulté de motricité fine « fine motor skills » (OR = 3,3 (1,1 – 9,2)) et de compétences sociales « personal social skills » (OR = 3,2 (1,3 – 8,3)) chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (n = 41) ;
- des 5 domaines étudiés pour les polythérapies.

Aucune différence statistiquement significative pour les 5 domaines étudiés n'est rapportée chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine.

Tableau 114 : Comparaison des troubles du développement rapportés chez les enfants de 18 mois, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimations de risque (d'après Veiby *et al.*, 2013)

Adverse score	Reference (%)	Maternal epilepsy: antiepileptic drug exposure in utero ^b							Paternal epilepsy ^b	
		All exposures	Monotherapy	Lamotrigine	Valproate	Carbamazepine	Polytherapy	Unexposed	No treatment ^c	Treatment ^c
Age 18 months	n = 60,583	n = 184	n = 158	n = 65	n = 25	n = 41	n = 26	n = 221	n = 216	n = 147
Gross motor skills	2.9%	7.1% (13)*	5.7% (9)	7.8% (5)	16.0% (4)*	0.0% (0)	15.4% (4)*	3.2% (7)	3.7% (8)	4.1% (6)
OR (95% CI) ^d		2.0 (1.1–3.7)	1.6 (0.8–3.4)	1.7 (0.6–5.1)	7.0 (2.4–21.0)	NA	4.1 (1.3–13.3)	1.2 (0.6–2.6)	1.3 (0.7–2.7)	1.6 (0.7–3.6)
Fine motor skills	3.1%	6.1% (11)*	4.5% (7)	3.1% (2)	4.0% (1)	10.0% (4)*	15.4% (4)*	5.1% (11)	5.6% (12)*	3.5% (5)
OR (95% CI)		1.8 (1.0–3.4)	1.4 (0.7–3.0)	0.9 (0.2–3.7)	1.3 (0.2–9.7)	3.3 (1.1–9.2)	4.3 (1.4–13.0)	1.7 (0.9–3.1)	1.9 (1.0–3.4)	1.0 (0.4–2.6)
Personal-social skills	4.2%	9.4% (17)*	6.5% (10)	3.1% (2)	0.0% (0)	12.2% (5)*	26.9% (7)*	3.7% (8)	5.6% (12)	10.3% (15)*
OR (95% CI)		2.2 (1.3–3.6)	1.5 (0.8–2.9)	0.6 (0.2–2.7)	NA	3.2 (1.3–8.3)	7.1 (2.9–17.8)	0.9 (0.4–1.8)	1.4 (0.8–2.5)	2.3 (1.3–4.1)
Autism checklist ^e	7.8%	14.0% (24)*	10.9% (16)	15.6% (10)	8.3% (2)	8.8% (3)	33.3% (8)*	10.0% (20)	11.1% (24)	11.0% (16)
OR (95% CI)		1.7 (1.1–2.6)	1.3 (0.7–2.2)	1.8 (0.9–3.8)	1.0 (0.2–4.5)	1.1 (0.3–3.6)	4.5 (1.8–11.1)	1.3 (0.8–2.0)	1.4 (0.9–2.2)	1.6 (1.0–2.7)
Autistic traits ^f	0.9%	3.5% (6)*	2.0% (3)	3.1% (2)	0.0% (0)	2.9% (1)	12.5% (3)*	0.5% (1)	1.4% (3)	2.8% (4)*
OR (95% CI)		2.7 (1.1–6.7)	1.4 (0.3–5.6)	1.5 (0.2–11.0)	NA	3.3 (0.5–24.8)	8.3 (2.3–30.0)	0.5 (0.1–3.7)	1.6 (0.5–5.0)	3.7 (1.4–10.1)

NA, not applicable.

*p-value < 0.05.

^bEach cell contains the percentage (no.) of adverse outcomes within groups and corresponding odds ratio (OR) with 95% CI.

^cNumbers may not equal 100% within groups due to variation of missing values.

^dAntiepileptic drug use by father within 6 months to conception.

^eORs are adjusted for maternal age, parity, education, smoking, anxiety/depression, periconceptional folate use, and child low birth weight and malformation.

^fAssessable for 92% of the 18 months cohort. Autism checklist: Modified Checklist for Autism in Toddlers (MCHAT). Autistic traits: Early Screening of Autistic Traits (ESAT).

A l'âge de 36 mois, il ressort une augmentation statistiquement significative du risque de :

- d'altération des aptitudes à faire des phrases « sentence skills » (OR = 2,8 (1,2 – 6,9)) et de traits autistiques « autistic traits » (OR = 5,0 (1,7 – 14,4)) chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine (n = 44) ;
- d'altération des aptitudes à faire des phrases « sentence skills » (OR = 3,4 (1,0 – 12,0)) chez les enfants exposés *in utero* au valproate (n = 19) ;
- « aggressive symptoms » (OR = 3,5 (1,2 – 10,2)) chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine (n = 31).

Aucune différence statistiquement significative de risque n'est rapportée après les expositions paternelles.

Les symptômes de déficit d'attention / hyperactivité ne sont augmentés dans aucun des groupes.

Tableau 115 : Comparaison des troubles du développement rapportés chez les enfants de 36 mois, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques et estimations de risque (d'après Veiby *et al.*, 2013)

Adverse score	Reference (%)	Maternal epilepsy: antiepileptic drug exposure in utero ^b							Paternal epilepsy ^b	
		All exposures	Monotherapy	Lamotrigine	Valproate	Carbamazepine	Polytherapy	Unexposed	No treatment ^c	Treatment ^c
Age 36 months	n = 43,571	n = 139	n = 114	n = 44	n = 19	n = 31	n = 25	n = 154	n = 173	n = 110
Gross motor skills	3.3%	7.5% (10)*	8.1% (9)*	9.8% (4)	10.5% (2)	6.5% (2)	4.3% (1)	3.3% (5)	6.0% (10)	3.6% (4)
OR (95% CI) ^d		2.2 (1.1–4.2)	2.4 (1.2–4.9)	2.4 (0.8–7.0)	3.4 (0.8–14.9)	2.3 (0.5–9.9)	1.1 (0.1–8.5)	0.9 (0.3–2.4)	1.9 (1.0–3.5)	1.2 (0.4–3.2)
Fine motor skills	3.3%	3.8% (5)	4.7% (5)	7.7% (3)	5.6% (1)	3.3% (1)	0.0% (0)	5.6% (8)	4.2% (7)	2.9% (3)
OR (95% CI)		1.1 (0.5–2.8)	1.4 (0.6–3.5)	2.1 (0.7–7.0)	1.7 (0.2–13.1)	1.0 (0.1–7.5)	NA	1.7 (0.8–3.6)	1.3 (0.6–2.8)	0.9 (0.3–2.9)
Communication skills	2.9%	5.9% (8)	4.5% (5)	7.1% (3)	10.5% (2)	0.0% (0)	12.5% (3)	1.3% (2)	5.2% (9)	2.7% (3)
OR (95% CI)		1.6 (0.8–3.4)	1.3 (0.5–3.3)	2.0 (0.6–6.7)	3.5 (0.8–15.4)	NA	2.7 (0.8–9.5)	0.4 (0.1–1.8)	1.9 (1.0–3.7)	1.0 (0.3–3.1)
Sentence skills	4.8%	11.2% (15)*	9.9% (11)*	14.3% (6)*	15.8% (3)*	6.5% (2)	17.4% (4)	3.9% (6)	3.5% (6)	6.4% (7)
OR (95% CI)		2.1 (1.2–3.6)	2.0 (1.0–3.7)	2.8 (1.2–6.9)	3.4 (1.0–12.0)	1.2 (0.3–5.1)	2.6 (0.8–7.9)	0.8 (0.4–1.9)	0.7 (0.3–1.7)	1.4 (0.7–3.1)
Autistic traits (SCQ)	1.5%	6.0% (8)*	5.6% (6)*	9.3% (4)*	5.6% (1)	3.4% (1)	8.0% (2)	0.7% (1)	2.3% (4)	0.9% (1)
OR (95% CI)		3.4 (1.6–7.0)	3.3 (1.4–7.6)	5.0 (1.7–14.4)	3.7 (0.5–28.4)	2.5 (0.3–19.1)	3.6 (0.8–15.8)	0.4 (0.1–2.9)	1.5 (0.5–4.1)	0.6 (0.1–4.2)
ADHD symptoms	4.0%	5.9% (8)	6.3% (7)	7.0% (3)	5.6% (1)	6.5% (2)	4.2% (1)	2.6% (4)	4.7% (8)	2.8% (3)
OR (95% CI)		1.3 (0.6–2.7)	1.4 (0.7–3.1)	1.5 (0.4–4.8)	1.3 (0.2–9.9)	2.0 (0.5–8.6)	0.8 (0.1–5.9)	0.5 (0.2–1.5)	1.0 (0.5–2.1)	0.7 (0.2–2.1)
Aggressive symptoms	4.1%	8.1% (11)	8.0% (9)	7.0% (3)	5.6% (1)	12.9% (4)*	8.3% (2)	3.2% (5)	2.3% (4)	2.7% (3)
OR (95% CI)		1.8 (1.0–3.4)	1.8 (0.9–3.8)	1.6 (0.5–5.2)	1.2 (0.2–9.4)	3.5 (1.2–10.2)	1.6 (0.4–6.9)	0.8 (0.3–1.9)	0.4 (0.1–1.3)	0.6 (0.2–2.0)

NA, not applicable.

*p-value < 0.05.

^bEach cell contains the percentage (no.) of adverse outcomes within groups and corresponding odds ratio (OR) with 95% CI.

^cNumbers may not equal 100% within groups due to variation of missing values.

^dAntiepileptic drug use by father within 6 months to conception.

^eORs are adjusted for maternal age, parity, education, smoking, anxiety/depression, periconceptional folate use, and child low birth weight and malformation.

A l'âge de 18 et 36 mois, aucune différence statistiquement significative de risque n'est rapportée chez les enfants nés de femmes épileptiques non traitées, par comparaison aux enfants nés de femmes non épileptiques.

▪ **Etudes Helsinki, Finlande**

[Gaily et al., 1988 et 1990](#). Etude prospective incluant toutes les naissances vivantes de mères épileptiques, ayant eu lieu à l'hôpital universitaire d'Helsinki entre 1975 et 1979. L'étude a comparé les troubles neuro-développementaux, à 5,5 ans $\pm$ 3 mois, de 117 enfants nés de mères épileptiques (dont 105 traitées et 12 non traitées) et de 105 témoins de mères non épileptiques. L'évaluation a été réalisée par un spécialiste, en aveugle concernant l'épilepsie et les traitements, grâce aux tests suivants :

- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence–Revised (WPPSI-R) pour le QI verbal
- Leiter international performance scale (LIPS) pour le QI non verbal

Les scores des QI verbal et non verbal sont significativement inférieurs chez les enfants nés de mères épileptiques par rapport au groupe contrôle ($p = 0,04$ et $0,02$). *A contrario*, il n'est pas retrouvé de différence statistiquement significative de QI entre les sous-groupes d'exposition aux antiépileptiques (sous-groupes ne distinguant pas les expositions seules ou en association). Le statut socio-économique, apprécié au travers de la profession du père et découpé en 4 catégories, influe sur les résultats des tests. Les auteurs ne rapportent pas de corrélation négative entre le QI et la concentration de plasmatique en phénytoïne, carbamazépine ou phénobarbital au cours de la grossesse.

[Gaily et al., 2004](#) Etude prospective incluant toutes les naissances vivantes de mères épileptiques, ayant eu lieu à l'hôpital universitaire d'Helsinki entre 1989 et 1994 ($n = 306$). Le groupe contrôle est constitué de l'enfant suivant né dans le même hôpital de mère non épileptique, apparié sur le niveau d'études, l'âge (± 2 ans) et la parité ($n = 278$). L'étude a comparé le QI de 137 enfants de mères épileptiques traitées pendant toute la grossesse (sauf pour 2 grossesses uniquement exposées au 3^{ème} trimestre), 45 enfants de mères épileptiques sans traitement et de 141 témoins de mères non épileptiques. Les enfants sont d'âge scolaire ou préscolaire (de 5 à 9 ans). L'évaluation a été réalisée par un spécialiste, en aveugle concernant l'épilepsie et les traitements, via les tests suivants :

- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence– Revised (WPPSI-R) pour les enfants de moins de 6 ans
- Wechsler Intelligence Scale for Children–Revised (WISC-R) pour les enfants de 6 ans et plus.

Au moment de l'examen, l'âge moyen des enfants exposés et les contrôles est respectivement de 7,0 ans (entre 2,1 et 11,1 ans) et 7,4 ans (5,1 – 10,0 ans). Les mères traitées et les mères du groupe contrôle n'ont pas de différence significative de niveau d'études ($p = 0,4$). Les mères traitées par valproate et par polythérapie ont un niveau d'étude statistiquement inférieur à celles du groupe contrôle, ce qui n'est pas le cas pour les mères traitées par carbamazépine.

Les enfants exposés, les enfants de mères épileptiques non traitées et les témoins ont des scores de QI (global, verbal et non verbal) identiques. De même pour les sous-groupes monothérapie ($n = 107$) et carbamazépine monothérapie ($n = 86$). Il n'y a pas de corrélation entre les scores de QI et la posologie et/ou les dosages sériques de carbamazépine. Les sous-groupes polythérapie ($n = 30$) et valproate monothérapie ($n = 13$) présentent des scores inférieurs à ceux des contrôles (significatif pour polythérapie et QI verbal). De plus, le QI verbal des enfants exposés *in utero* au valproate est statistiquement inférieur par rapport aux autres enfants de l'étude ($p = 0,003$; en considérant le niveau d'éducation maternel et le type de test du QI administré (WPPSI-R ou WISC-R) en co-variables). Une corrélation négative est rapportée entre la QI verbal et la dose de valproate.

Tableau 116 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Gaily *et al.*, 2004)

	n	QI verbal moyen (IC95%)	QI non verbal moyen (IC95%)	QI total moyen (IC95%)
Contrôle	141	94,9 ± 1,2	102,4 ± 1,2	97,6 ± 1,4
Aucun	45	94,3 ± 2,6	98,6 ± 2,9	95,6 ± 2,8
Monothérapie	107	94,4 ± 1,7	101,9 ± 1,4	98,0 ± 1,6
Carbamazépine	86	96,2 ± 1,9	103,1 ± 1,5	99,7 ± 1,8
Valproate	13	83,5 ± 3,8	96,3 ± 4,8	89,7 ± 3,6
Autres*	8	91,1 ± 6,4	96,9 ± 4,6	93,6 ± 5,0
Polythérapie	30	84,9 ± 2,5	97,1 ± 2,9	89,5 ± 2,4
Incluant Valproate	17	81,5 ± 2,8	96,1 ± 3,7	86,6 ± 2,4

*6 phénytoïne et 2 clonazépam

Les auteurs ne rapportent pas d'association entre le type d'épilepsie maternelle, le fait que l'épilepsie soit active ou non, la survenue de crises tonico-cloniques au cours de la grossesse et le QI chez l'enfant.

Un retard mental (QI < 70) est observé chez 4 enfants nés de mères épileptiques, dont 2 traitées (2 % ; par 400 mg/j de carbamazépine pour l'une et par 1200 mg/j de valproate pour la seconde, qui présente des scores d'intelligence inférieures à la normale) et 2 enfants du groupe contrôle (2 % ; un enfant atteint du syndrome de Down et un sans étiologie connue).

▪ **Etude Kuopio, Finlande**

[Eriksson *et al.*, 2005](#). Etude prospective basée sur un registre grossesse couvrant l'intégralité du secteur de l'hôpital universitaire de Kuopio. Sur la période considérée (1989 – 2000), sont rapportées 127 grossesses de 85 femmes épileptiques traitées au cours de la grossesse et 52 grossesses de femmes ayant des antécédents d'épilepsie et non traitées au cours de la grossesse. Le groupe contrôle est constitué d'enfants issus du même registre appariés sur l'âge et le sexe. L'évaluation a été réalisée par un spécialiste, en aveugle concernant l'épilepsie et les traitements au moyen de :

- Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III)
- Developmental neuropsychological assessment (NEPSY)
- Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), pour les mères

Seuls sont considérés les enfants d'au moins 6 ans (n = 13 pour chacun des 3 groupes : contrôle, valproate monothérapie et carbamazépine monothérapie). Au moment de l'examen, l'âge moyen des enfants est identique selon les groupes d'exposition (environ 10 ans).

L'évaluation neurologique révèle que 8 des 39 enfants ont des résultats anormaux parmi lesquels :

- 5 exposés *in utero* au valproate (dont 2 avec des troubles du comportement et 3 avec des troubles du développement verbal) ;
- 1 exposé *in utero* à la carbamazépine (difficultés d'apprentissage) ;
- 2 non exposés *in utero*.

Les mères traitées par valproate ont un QI global, verbal et de performance, et un niveau éducationnel statistiquement inférieurs aux mères des autres groupes. Cette tendance est également observée chez les enfants nés de mères traitées par valproate, mais sans atteindre la significativité statistique. Parmi les 6 domaines du Wechsler Intelligence Scale for Children, les enfants exposés *in utero* au valproate ont des scores inférieurs au groupe contrôle et au groupe carbamazépine pour « Digit symbols ». Aucune différence statistiquement significative n'est rapportée entre le groupe contrôle et le groupe traité par carbamazépine.

Chez enfants exposés *in utero* au valproate, la prévalence d'enfants présentant un QI < 80 et < 70 est respectivement de 19 % (4/21) et 10 % (2/21). Aucun enfant avec un QI < 70 n'est rapporté dans les 2 autres groupes.

Tableau 117 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les mères et les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Eriksson *et al.*, 2005)

	n	QI global maternel moyen (IC95%)	QI global moyen (IC95%)	QI verbal moyen (IC95%)	QI de performance moyen (IC95%)
Aucun	13	108,8 (105 – 112,5)	99,6 (95 – 104,3)	98,2 (91,2 – 105,2)	102,1 (94,1 – 110,0)
Carbamazépine monothérapie	13	109,2 (102 – 116,4)	98,9 (91,2 – 106,5)	96,5 (86,9 – 106,0)	102,5 (93,7 – 111,4)
Valproate monothérapie	13	95,6 (89,5 – 101,8)	84,5 (69,4 – 99,7)	85,1 (70,2 – 99,9)	84,7 (68,4 – 101,0)

S'agissant des fonctions exécutives (NEPSY), une différence statistiquement significative est rapportée dans 2 tests :

- mémoire des visages : diminution chez les enfants exposés *in utero* au valproate *versus* à la carbamazépine ;
- list learning : diminution chez les enfants exposés *in utero* au valproate ou à la carbamazépine *versus* les enfants non exposés.

Il convient de noter que les effectifs sont faibles (n = 13).

▪ **Etudes allemandes (prospectives)**

[Koch *et al.*, 1996](#). Une étude prospective évalue 39 enfants de mères épileptiques traitées en monothérapie (18 phénobarbital/primidone, 13 phénytoïne, 8 valproate) et 65 témoins, à la naissance (6 examens entre J 1 et J 28) selon un score établi par les auteurs, pour rechercher entre autre « apathie » et hyperexcitabilité. Les enfants sont réexaminés à l'âge de 6 ans *via* un test de Touwen afin de déceler les troubles neurologiques mineurs. Les scores moyens d'apathie sont supérieurs chez les nouveau-nés exposés *in utero* à la phénytoïne ($0,9 \pm 0,8$) ou au phénobarbital/primidone ($2,6 \pm 2,5$) par rapport aux contrôles ($0,6 \pm 1,1$). Aucune corrélation n'est rapportée entre les taux de phénobarbital ou de phénytoïne et le degré d'hyperexcitabilité ou d'apathie. Les scores moyens d'hyperexcitabilité des nouveau-nés exposés *in utero* au valproate ($3,0 \pm 2,45$) sont supérieurs à ceux du groupe contrôle ($0,77 \pm 1,4$). Les taux sériques de valproate à la naissance (cordon) sont corrélés avec le degré d'hyperexcitabilité des nouveau-nés.

A l'âge des 6 ans des troubles neurologiques mineurs sont détectés chez : 13 % (2/15) des enfants exposés *in utero* au phénobarbital, 10 % (1/10) des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne, 50 % (4/8) des enfants exposés *in utero* au valproate et 12 % (4/34) de enfants du groupe contrôle.

[Koch *et al.*, 1999](#). Dans cette étude prospective contrôlée, les auteurs partent du postulat que des atteintes neuropsychologiques sont observées vers 5-6 ans chez les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques, et tentent de savoir si ces effets perdurent, disparaissent ou s'aggravent au cours du temps. Les enfants étudiés (n = 116) sont nés de mères épileptiques traitées (n = 67) ou non (n = 49) par des antiépileptiques. Le groupe contrôle est constitué d'enfants nés dans le même service obstétrical, de mères non épileptiques. L'évaluation neurologique des enfants est réalisée grâce à un EEG et un test de Touwen, tandis qu'un test de Hamburg-Wechsler permet d'évaluer leur intelligence.

Les résultats des EEG (n= 53 enfants) montrent la survenue d'anomalies électriques, et plus particulièrement, d'ondes lentes focalisées qui sont plus fréquentes dans le groupe exposé à une polythérapie comparé au groupe contrôle. Le test de Touwen (n = enfants), qui est un test non validé, permet de mettre en évidence des dysfonctionnements neurologiques modérés, en évaluant 6 domaines : les fonctions sensitivomotrices, la sensibilité posturale, l'équilibre, la coordination motrice, la dextérité manuelle et motrice. D'après les auteurs il n'y a pas de différence significative entre les groupes (contrôle, sans traitement, monothérapie ou polythérapie).

Enfin le QI est mesuré par le test d'Hamburg-Wechsler, en distinguant le QI verbal et non verbal. De moins bons résultats sont obtenus dans le sous-groupe des enfants ayant été exposés *in utero* à une polythérapie d'antiépileptiques (pour le QI verbal et de performance), mais aucune mesure statistique n'est rapportée. Aucune différence significative n'est signalée entre le groupe contrôle et les groupes d'enfants exposés *in utero* à une monothérapie de phénytoïne (n = ?) ou de primidone (n = 9), mais une diminution de QI statistiquement significative est observée lorsque ces substances font partie d'une polythérapie antiépileptique. A noter que des doses élevées de primidone pendant la grossesse sont associées à des QI inférieurs chez les enfants.

Tableau 118 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Koch *et al.*, 1999)

	n	QI global moyen (SD)	QI verbal moyen (SD)	QI de performance moyen (SD)
Contrôle		105,4 (11,5)	103,1 (12,6)	106,7 (11,0)
Aucun	49	101,8 (18,4)	100,8 (17,7)	98,6 (21,6)
Monothérapie		99,7 (13,8)	99,7 (14,2)	100,0 (15,2)
Polythérapie		92,2 (17,6)	92,7 (14,3)	92,2 (17,69)

SD : standard deviation (écart type)

[Titze *et al.*, 2008](#). Suivi longitudinal de l'étude prospective publiée par [Koch *et al.*, 1999](#). Les femmes ayant accouché entre 1976 et 1984, ont été recrutées aléatoirement dans 5 cliniques de Berlin. Les enfants ayant participé à l'étude à 6 ans, ont été re-sollicités pour participer au suivi. L'âge moyen des enfants inclus à l'étude est de 14 ans et 2 mois (âge compris entre 10 et 20 ans). Parmi les enfants participants, 31 ont été exposés *in utero* à un antiépileptique seul, 23 ont été exposés *in utero* à une polythérapie antiépileptique, 13 sont nés de mères épileptiques non traitées et 49 sont nés de mères non épileptiques (groupe contrôle). Les enfants du groupe contrôle ont été appariés sur le statut socio-économique, le tabagisme au cours du 3^{ème} trimestre, l'âge maternel, la parité et le nombre d'antécédents d'avortements. Après ajustement sur le statut socio-économique et par comparaison au groupe contrôle, les auteurs rapportent des scores de QI statistiquement inférieurs chez les enfants :

- exposés *in utero* à une polythérapie;
- exposés *in utero* à la phénytoïne, au valproate ou au phénobarbital (en incluant les mono et polythérapie)
- nés de mères ayant eu des crises généralisées pendant la grossesse

A contrario, aucune différence n'est apportée entre le QI des enfants nés de mères épileptiques non traitées pendant la grossesse ou traitées par carbamazépine et le QI des enfants du groupe contrôle. Les auteurs précisent que les différences de QI ne peuvent être expliquées par le tabagisme maternel, le statut socio-économique ou l'âge maternel.

Tableau 119 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Titze *et al.*, 2008)

	n (début étude)	n (adolescents)	QI verbal moyen (SD)	QI non verbal moyen (SD)	QI global moyen (SD)
Contrôle	162	49	103,1 (12,1)	106,7 (1,7)	105,4 (11)
Aucun	34	13	101,4 (16,1)	99,4 (21,4)	102,3 (17,8)
Monothérapie et polythérapie					
Carbamazépine	17	6	97,6 (11,2)	103,6 (7,6)	???
Phénobarbital	30	14	96,6 (9,6)	99,4 (15,2)	98,0 (11,9)
Phénytoïne	59	24	98,7 (13,8)	93,7 (15,4)	96,0 (14,2)
Valproate	34	11	91,8 (1,0)	97,3 (19,9)	93,2 (16,1)
Primidone	47	15	93,8 (16,7)	93,3 (21,2)	92,6 (2,4)

▪ **Centre d'information israélien sur les agents tératogènes**

Ornoy *et al.*, 1996 ont conduit une étude prospective, à partir des femmes ayant contacté le Centre d'information Israélien sur les agents tératogènes, entre 1988 et 1994. L'étude porte sur les malformations et le développement psychomoteur de 47 enfants exposés à la carbamazépine en monothérapie pendant toute la grossesse. Ces enfants sont comparés à 47 enfants nés de mères non épileptiques, appariés sur le poids de naissance, l'âge gestationnel et le statut socio-économique parental (en attribuant un score de 1 à 5, établi à partir de la profession et du niveau d'études des parents). L'évaluation du développement psychomoteur est faite, en aveugle et par un spécialiste pour les enfants de plus de 1 an, grâce aux tests suivants :

- Bayley scales of infant development pour les enfants âgés de 1 à 2,5 ans ;
- Mc Carty scales pour les enfants de plus de 3 ans.

La moyenne d'âge des enfants est de 2,5 ans (entre 6 mois et 6 ans). Les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine présentent des scores cognitifs statistiquement inférieurs à ceux des enfants du groupe contrôle (100,3 *versus* 112,4). *A contrario*, les scores de développement psychomoteur ne diffèrent pas statistiquement entre les 2 groupes (100,3 *versus* 100). Il n'est pas retrouvé d'association avec la dose de carbamazépine (dose moyenne de 658 mg/j ; doses comprises entre 200 et 1800 mg/j), ni avec la survenue de convulsions au cours de la grossesse.

Parmi les 41 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, examinés par un spécialiste, 4 ont des scores cognitifs compris entre 81 et 90 et 5 ont un score inférieur ou égal à 80. Parmi ces 9 enfants, 6 ont une dysmorphie faciale type du syndrome carbamazépine. Tous les enfants ayant une dysmorphie faciale caractéristique ont un QD ou QI inférieur à 90. Aucun des enfants du groupe contrôle n'a un score cognitif inférieur à 81, tandis que 2 ont un score inférieur à 90.

Tableau 120 : Comparaison des scores de développements rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Ornoy *et al.*, 1996)

	n	Score Mental (SD)			Score Motor (SD)		
		Bayley (mental developmental index)	McCarthy (general cognitive index)	Moyenne (SD)	Bayley (psychomotor developmental index)	McCarthy (motor score)	Moyenne (SD)
Carbamazépine	41	101,1 (14,8)	99,4 (21,1)	100,3 (15,0)	97,5 (18,0)	52,4 (10,5)	100,3 (21,0)
Contrôles	47	112,0 (10,0)	113,0 (15,0)	112,4 (4,0)	101,0 (11,6)	49,5 (7,0)	100 (11,7)

Rihtman *et al.*, 2012 et Rihtman *et al.*, 2013. Etude prospective ayant pour objectif d'évaluer le développement neurologique des enfants âgés de 3 ans à 6 ans et 11 mois, exposés au moins au 1^{er} trimestre à des antiépileptiques en monothérapie (topiramate pour Rihtman *et al.*, 2012 ; valproate et lamotrigine pour Rihtman *et al.*, 2013) et de le comparer à celui d'enfants non exposés (groupe contrôle). Les enfants exposés ont été recrutés en sollicitant les femmes ayant contacté le Centre d'information israélien sur les agents tératogènes, entre 2001 et 2006, au cours de leur grossesse pour des questions relatives aux antiépileptiques étudiés. Sont exclus de l'étude les enfants présentant des anomalies génétiques ou ayant un QI < 70. Le groupe contrôle a été constitué *via* un échantillonnage de « convenance ».

Les enfants ont été évalués au moyen des tests suivants :

- Beery-Buktenica developmental test of visual-motor integration (enfants de 2 à 18 ans) - administré par un professionnel pour évaluer les capacités visuo-motrices
- Little developmental coordination disorder questionnaire (Little DCDQ) (enfants 3 à 4 ans et 11 mois) ou Developmental Coordination Questionnaire (5 – 15 ans) – administré par les parents pour identifier les problèmes de coordination motrice
- Miller function and participation scales (M-FUN) (enfants de 2,6 à 7,11 ans) - administré par les parents, les enseignants et un professionnel pour évaluer les capacités motrices (score de motricité fine et de motricité globale)
- Conners' rating scales – revised (CRS-R) (enfants de 3 à 17 ans) - administré par les parents et enseignants pour évaluer les problèmes de comportement et d'attention
- Stanford-Binet intelligence scales (5th edition) (enfants à partir de 2 ans) pour évaluer le QI verbal, le QI non verbal et le QI global
- Sensory Profile and Short Sensory Profile (uniquement pour lamotrigine et valproate) (enfants de 3 à 10 ans) - administré par les parents pour évaluer la capacité d'intégration sensorielle

- Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) (uniquement pour lamotrigine et valproate) (enfants de 2 à 18 ans) - administré par les parents et enseignants pour évaluer les fonctions exécutives

Les questionnaires complétés par les parents ou les enseignants ont été envoyés au préalable et ramenés lors de la visite (~3h) où ont été réalisées les autres évaluations.

○ Topiramate

[Rihtman et al., 2012](#). L'étude inclut 9 enfants nés de mères traitées par topiramate en monothérapie au cours de la grossesse, 6 pour une épilepsie et 3 pour une autre indication. Tous les enfants ont été exposés au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, et 6 tout au long de la grossesse. Les doses de topiramate varient de 25 à 425 mg avec une moyenne de 208,3 mg/j. Un groupe contrôle (2 :1) apparié sur l'âge et le sexe a été recruté au sein de la population générale via un échantillonnage de « convenance ». L'âge moyen des enfants exposés et non exposés est respectivement de 47,4 mois (36-68 mois) et 49,8 mois (37-68 mois). Les parents des enfants exposés sont statistiquement plus âgés que ceux du groupe contrôle (36 *versus* 33,2 ans pour l'âge maternel et 38,4 *versus* 35,3 ans pour l'âge paternel). En divisant le revenu parental en 3 catégories (faible, moyen, élevé) les auteurs ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative ($p = 0,092$; groupe exposé : 2 « faible » et 7 « moyen » *versus* 2 « faible », 9 « moyen » et 7 « élevé »).

Parmi les 9 enfants exposés *in utero*, 3 ont présenté une détresse fœtale, 5 sont nés par césarienne, 2 ont présenté des signes de sevrage après la naissance et 1 est né avec une malformation (déficits visuels incluant un nystagmus). Au moment de l'étude :

- 1 enfant a recours à du soutien scolaire (en école « normale ») et 2 enfants étudient dans des écoles spécialisées ;
- 5 enfants (56 %) sont suivis régulièrement dans des centres pédiatriques spécialisés (professionnel, physique ou orthophonie)

Les résultats des tests sont rapportés dans le tableau ci-dessous. S'agissant des fonctions motrices, les scores obtenus chez les enfants exposés *in utero* au topiramate sont inférieurs à ceux du groupe contrôle, et cette diminution atteint une significativité statistique pour 5 domaines évalués. En ce qui concerne le comportement, une différence statistiquement significative est observée entre les 2 groupes pour 2 des 14 domaines évalués par les parents (i.e Cognitive problems/inattention : 51,3 *versus* 46,8 et perfectionism score : 52,9 *versus* 44,7). Aucune différence significative n'est rapportée pour aucun des 13 domaines du questionnaire professeur. Concernant les scores d'intelligence, les enfants exposés *in utero* présentent des scores statistiquement inférieurs à 6 des huit mesures effectuées (dont le QI verbal, QI non verbal et QI global (scores respectivement de 94,9 ; 98,4 et 96,3 en moyenne *versus* 107,7 ; 114,7 et 111,4).

Les auteurs concluent qu'au vu du faible nombre d'enfants exposés au topiramate ($n = 9$), et l'effet de potentiels facteurs de confusion, les conclusions ne peuvent être que préliminaires, mais le fait que les enfants aient des scores inférieurs aux enfants du groupe contrôle dans la plupart des tests effectués rend essentiel le suivi à long terme des enfants exposés.

Tableau 121 : Comparaison des scores de développement rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après [Rihtman et al., 2012](#))

		Topiramate (n = 9) Moyenne (SD)	Contrôle (n = 18) Moyenne (SD)	p
Motor function	Beery-Buktenica developmental test of visual-motor integration			
	Visual motor integration	95,56 (9,79)	106,83 (16,94)	0,067
	Visual perception	92,00 (13,73)	110,41 (15,88)	0,010
	Motor control	78,56 (17,36)	101,47 (16,82)	0,005
	Little developmental coordination disorder questionnaire (n = 7 et 14)			
	Control during movement	20,14 (5,27)	22,28 (3,56)	0,38
	Fine motor perceptual	22,86 (2,79)	23,86 (1,96)	0,30
	General coordination	20,71 (4,15)	23,57 (2,47)	0,035
	Total	63,71 (11,69)	69,71 (7,36)	0,114
	Miller function and participation scales (M-FUN)			
	Fine motor	6,78 (1,86)	9,00 (2,14)	0,016
	Gross motor	7,78 (2,44)	10,72 (3,49)	0,043

Intelligence	Standford-Binet intelligence scales			
	Fluid reasoning	89,22 (13,26)	107,67 (14,40)	0,005
	Knowledge	100,78 (12,43)	105,39 (9,60)	0,187
	Quantitative reasoning	95,67 (11,76)	114,11 (12,99)	0,002
	Visual-spatial	95,44 (10,42)	112,39 (12,21)	0,003
	Working memory	103,44 (13,70)	110,61 (14,40)	0,256
	Verbal IQ	94,89 (11,25)	107,72 (13,68)	0,017
	Non verbal IQ	98,44 (14,56)	114,67 (13,00)	0,011
	General IQ	96,33 (10,37)	111,39 (12,20)	0,005

○ Lamotrigine et valproate

[Rihtman et al., 2013](#). L'étude inclut 124 enfants, dont 30 nés de mères traitées par valproate (âge moyen = 52,0 mois) ; 42 nés de mères traitées par lamotrigine (âge moyen = 50,1 mois) et 52 enfants non exposés (âge moyen = 59,9 mois).

Parmi les mères traitées par valproate (n = 29), 6 le sont pour une indication psychiatrique ; 24 ont poursuivi le traitement aux 2nd et 3^{ème} trimestres. Les doses de valproate varient de 100 à 1250 mg avec une moyenne de 546,3 mg/j.

Parmi les mères traitées par lamotrigine (n = 40), 4 le sont pour une indication psychiatrique ; 36 ont poursuivi le traitement aux 2nd et 3^{ème} trimestres. Les doses de lamotrigine varient de 25 à 800 mg avec une moyenne de 293,3 mg/j.

Des différences statistiquement significatives sont rapportées entre les enfants du groupe contrôle et les enfants des groupes exposés en termes d'âge (enfants du groupe contrôle plus âgés que ceux nés de mères traitées par lamotrigine) ; de niveau d'éducation maternel (niveau supérieur chez les mères du groupe contrôle par rapport aux 2 groupes d'exposés), de durée d'allaitement (enfants du groupe contrôle allaités plus longtemps que ceux nés de mères traitées par valproate), de statut marital (plus de divorces et de monoparentaux dans le groupe valproate par rapport au groupe contrôle) et de revenu annuel (groupe contrôle supérieur aux 2 groupes exposés). Les auteurs ont testé l'influence du niveau d'éducation maternel (inférieur ou supérieur à 16 ans) sur les paramètres étudiés et trouvent un impact sur le QI verbal et le domaine « sensitivity » du Sensory Profile mais pas sur les 18 autres tests réalisés.

Les résultats obtenus pour les 3 groupes sont rapportés dans le tableau ci-dessous. Les enfants du groupe contrôle ont des scores supérieurs dans la plupart des domaines étudiés par rapport aux 2 groupes traités, à l'exception du score composite exécutif global (fonctions exécutives, test BRIEF).

QI : Les scores de QI verbal, non verbal et global rapportés chez les enfants ne sont pas statistiquement différents entre les 3 groupes.

Fonctions motrices :

- Les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ne diffèrent pas statistiquement des enfants du groupe contrôle, *via* le test « Little developmental coordination disorder questionnaire », tandis que des scores inférieurs sont obtenus au test « Miller function and participation scales (M-FUN) » pour l'évaluation de la motricité globale et de la motricité fine, ainsi qu'au test de « Beery-Buktenica developmental test of visual-motor integration » (dans 2 des 3 domaines : perception visuelle et contrôle moteur).
- Les enfants exposés *in utero* au valproate ne diffèrent pas statistiquement des enfants du groupe contrôle, *via* le test « Little developmental coordination disorder questionnaire », tandis que des scores inférieurs sont obtenus au test « Miller function and participation scales (M-FUN) » ainsi qu'au test de « Beery-Buktenica developmental test of visual-motor integration » (dans 1 des 3 domaines).

Fonctions exécutives :

- Aucune différence n'est rapportée chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine par rapport aux enfants du groupe contrôle (BRIEF complété par les parents ou les enseignants)
- Les scores du BRIEF sont supérieurs chez les enfants exposés *in utero* au valproate à ceux obtenus par les enfants du groupe contrôle, atteignant une significativité dans le test complété par les parents, mais pas pour celui complété par les enseignants.

Comportement :

- Aucune différence n'est rapportée chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine par rapport aux enfants du groupe contrôle (test Conners complété par les parents ou les enseignants)
- Les scores au test de Conners des enfants exposés *in utero* au valproate sont supérieurs (plus à risque) à ceux obtenus par les enfants du groupe contrôle, atteignant une significativité dans le test complété par les parents, mais pas pour celui complété par les enseignants.

Sensory Profile and Short Sensory Profile (les échelles de profil sensoriellesensoriel ne sont pas diagnostiques mais symptomatiques et non spécifiques à l'autisme) : les enfants exposés *in utero* au valproate ou à la lamotrigine ont des scores statistiquement inférieurs à ceux des enfants du groupe contrôle pour la majorité des domaines de ces 2 tests.

Tableau 122 : Comparaison des scores de développement rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Rihtman *et al.*, 2013)

Test	Domaines	Contrôle (n = 52) Moyenne (SD)	VPA (n = 29) Moyenne (SD)	LTG (n = 41) Moyenne (SD)
Beery-Buktenica	Visual motor integration	63,90 (23,78)	42,55 (27,68)	53,86 (25,54)
	Visual perception	60,46 (28,68)	49,03 (31,42)	42,76 (31,85)
	Motor control	51,53 (25,26)	25,54 (26,54)	31,18 (28,62)
Miller function and participation scales	Fine motor	43,08 (21,17)	24,57 (18,74)	30,57 (22,90)
	Gross motor	49,92 (28,29)	31,30 (24,18)	34,78 (24,47)
Developmental coordination disorder questionnaire	Total	0,11 (0,96)	-0,28 (1,15)	0,05 (0,92)
Sensory Profile	Registration	68,86 (6,52)	64,59 (7,72)	67,63 (7,64)
	Seeking	118,12 (10,82)	109,28 (9,95)	108,96 (16,05)
	Sensitivity	91,21 (7,70)	85,83 (8,71)	85,71 (10,38)
	Avoiding	128,62 (10,44)	117,41 (11,60)	120,56 (13,17)
Short Sensory Profile	Total	172,02 (14,26)	159,10 (15,34)	163,83 (17,62)
BRIEF	Parent Global executive composite	42,94 (7,58)	47,96 (10,12)	45,20 (8,32)
	Teacher Global executive composite	48,00 (8,06)	53,11 (13,84)	46,92 (8,24)
Conners' Parent	ADHD Index	36,03 (23,65)	54,32 (32,13)	38,53 (24,69)
	Conners' Global index	35,19 (21,94)	56,66 (30,02)	46,69 (25,93)
Conners' Teacher	ADHD Index	42,06 (24,07)	49,03 (29,52)	43,98 (24,20)
	Conners' Global index	47,43 (26,22)	58,92 (27,56)	51,78 (24,48)
Standford Binet	Verbal IQ	105,27 (11,76)	101,38 (11,73)	102,78 (14,16)
	Non verbal IQ	112,06 (11,02)	106,56 (10,32)	108,27 (11,80)
	General IQ	108,71 (10,20)	103,93 (10,0)	105,56 (12,49)

En gras : différence statistiquement significative par rapport au groupe contrôle

En réitérant les analyses après exclusion des enfants n'ayant pas été exposés *in utero* aux 2nd et 3^{ème} trimestre de grossesse, des résultats similaires sont obtenus.

Principaux résultats : pas de différence entre lamotrigine et valproate. Néanmoins, les fonctions exécutives sont altérées (BRIEF) chez les enfants exposés *in utero* au valproate par rapport à ceux du groupe contrôle.

▪ Etude suédoise (prospective)

[Wide et al., 2000](#). Il s'agit d'une étude prospective conduite dans un hôpital de Stockholm et visant à évaluer d'une part les anomalies congénitales mineures et d'autre part le développement psychomoteur d'enfants âgés de 9 mois ayant été exposés *in utero* aux antiépileptiques. Sont inclus à l'étude, 100 enfants nés consécutivement entre 1985 et 1995 de mères épileptiques traitées pendant toute la grossesse. Le groupe contrôle est constitué d'enfants nés dans le même hôpital (à 2 jours d'écart du groupe traité), appariés sur l'âge gestationnel, le mode de délivrance et le sexe.

L'évaluation faite à la naissance a été conduite chez les 87 enfants premier nés, parmi lesquels 71 ont été exposés en monothérapie (39 carbamazépine, 22 phénytoïne, 4 clonazépam, 2 primidone/phénobarbital et 4 valproate) et 16 en polythérapie. Six sujets et 9 contrôles sont des prématurés de moins de 37 semaines, dont 2 paires de très grands prématurés.

La dose moyenne de carbamazépine en monothérapie prescrite chez les 39 femmes pour lesquelles l'information est disponible est de 559 mg/jour (allant de 200 à 1600 mg/j). La dose moyenne de phénytoïne en monothérapie prescrite chez les 22 femmes pour lesquelles l'information est disponible est de 274 mg/jour (allant de 75 à 450 mg/j).

Le développement psychomoteur a été évalué par un spécialiste chez 81 enfants premier nés, grâce au test de Griffiths, en aveugle quant à l'exposition aux antiépileptiques. Après évaluation à l'âge de 9 mois du comportement psychomoteur, les auteurs ne rapportent pas de différence significative entre les exposés et les non exposés ni dans les sous-groupes de traitement. Les résultats sont inchangés en incluant les 13 enfants nés en second. Les auteurs attribuent cette conclusion au "petit âge" des enfants.

Tableau 123 : Comparaison des scores de développement rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Wide *et al.*, 2000)

	n	Score total		Différence (sujets – contrôles) IC95%
		Sujets	Enfants contrôles	
		Moyenne (amplitude)	Moyenne (amplitude)	
Carbamazépine monothérapie	35	350 (324 – 435)	335 (307- 396)	- 0,59 ; 26,57
Phénytoïne monothérapie	21	346 (307 – 385)	344 (318 – 378)	- 7,13 ; 11,34
Autres en monothérapie	9	340 (274 – 368)	355 (322 – 177)	- 70,96 ; 22,60
Polythérapie	16	344 (289 – 381)	352 (316 – 386)	- 24,87 ; 8,95
TOTAL	81	349 (274 – 435)	350 (307 – 477)	- 25,88 ; 14,86

Wide *et al.*, 2002 ont publié les résultats du suivi longitudinal du développement psychomoteur de ces enfants à l'âge de 4,5 - 5 ans. Dans le cadre de ce suivi, 67 enfants de mères épileptiques traitées et de 66 enfants de mères non épileptiques (groupe contrôle) ont été évalués (parmi les 147 enfants éligibles). Les enfants exposés *in utero* ont été majoritairement exposés en monothérapie et à faible doses. Les 67 expositions consistent 58 expositions en monothérapie (35 carbamazépine, 16 phénytoïne, 3 valproate, 2 clonazépam et 2 primidone/phénobarbital) et 9 en polythérapie. Les doses moyennes de carbamazépine et de phénytoïne sont respectivement égales à 612 mg/j (200 – 1600 mg/j) et 253 mg/j (75 – 450 mg/j). Une différence significative de niveau d'éducation maternel est observée entre les exposés et les non exposés. L'évaluation est réalisée à l'aide du test de Griffiths, en aveugle pour ce qui est de l'exposition, à un âge moyen de 59 mois. Une différence non significative est retrouvée pour le score global du test entre exposés et non exposés. Pour les 35 enfants exposés à la carbamazépine, il n'y a pas de différence ni sur le score global ni pour les 6 subtests. Une diminution significative du score locomoteur est rapportée pour les enfants exposés à la phénytoïne (n = 15 ; 98 *versus* 106).

Tableau 124 : Comparaison des scores de développement psychomoteur rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Wide *et al.*, 2002)

	n	Score total moyen	Différence (exposé – non exposé)
Non exposé	66	641	Référence
Carbamazépine monothérapie	35	618	(-34,7 ; 11,8)
Phénytoïne monothérapie	15	635	(-40,6 ; 23,6)
Autres en monothérapie*	7	612	(-66,8 ; 19,7)
Polythérapie	9	633	(-46,4 ; 31,9)

* Autres : clonazépam (n = 2), valproate (n = 3), phénobarbital /primidone (n = 2)

▪ **Autres études prospectives**

Jones *et al.*, 1989 étudient les issues de grossesses de femmes enceintes exposées à la carbamazépine au 1^{er} trimestre et s'étant renseigné sur sa tératogénicité auprès du registre Californien sur les agents tératogènes. L'étude inclut d'une part, 8 cas rétrospectifs d'enfants exposés *in utero* à la

carbamazépine (dont 4 exposés en monothérapie) et d'autre part 72 grossesses prospectives (dont 25 exposées en monothérapie). Les 35 enfants nés vivants exposés à la carbamazépine ont été examinés grâce aux tests suivants :

- Bayley scales of infant development pour les enfants de 6 à 30 mois (n = 28)
- Stanford-Binet intelligence scale ou Wechsler scale of preschool and primary intelligence pour les enfants plus âgés (n = 7).

Le retard psychomoteur est défini comme un score de QDcognitif ou QD moteur inférieur à 1 SD par rapport à la moyenne dans le test de Bayley ou un score inférieur ou égale à 80 au test de Stanford-Binet ou un score inférieur ou égale à 70 au test de Wechsler.

Les auteurs rapportent une fréquence de 20 % de retard psychomoteur chez les enfants exposés à la carbamazépine en monothérapie (5/25). Parmi ces 5 enfants, un (âgé de 6 ans) a un QI égal à 65, 4 présentent un QDmoteur inférieur à la moyenne (75 ; 76 ; 78 et 80), dont 2 présentant un QDcognitif de 71 et 76.

[Scolnik et al., 1994](#). Etude prospective comparant le développement psychomoteur à partir de 18 mois de 36 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie (6 de mères non épileptiques), 34 enfants exposés *in utero* à la phénytoïne en monothérapie (1 de mère non épileptique) et de 70 enfants nés de mères non épileptiques appariés sur l'âge maternel (± 4 ans), la gravité (± 1), la parité (± 1) et le statut socio-économique (± 2 points sur l'échelle d'Hollingshead et Redlich). Les participantes ont été recrutées dans plusieurs centres de l'Ontario (Canada) entre 1987 et 1992, dont le centre d'informations sur la tératogénicité Motherisk. Les enfants ont été évalués par un spécialiste en aveugle (quant au statut de la maladie et du traitement), grâce aux tests suivants :

- Bayley scales of infant development pour les enfants de 18 à 30 mois (n = 21 pour le groupe phénytoïne et n = 28 pour le groupe carbamazépine)
- Mc Carty scales pour les enfants plus âgés (n = 13 pour le groupe phénytoïne et n = 8 pour le groupe carbamazépine).

Toutes les expositions aux antiépileptiques ont eu lieu au 1^{er} trimestre de grossesse et ont majoritairement été poursuivies pendant toute la grossesse (n = 30 pour la carbamazépine ; n = 29 pour la phénytoïne). Les QI maternels sont comparables entre les groupes exposés et leurs groupes contrôles.

Les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont un QI global inférieur aux témoins (de 10 points), de même pour les tests verbaux. De plus, une fréquence accrue de retard (QI ≤ 84) est rapportée dans le groupe phénytoïne (7/34 ; 21 %) par rapport aux contrôles (1/34 ; 3 %), soit un RR = 7 (2,5 – 12,2). Une analyse multivariée montre que le QI maternel, le statut socio-économique maternel et l'âge de la mère ne contribuent pas au moindre QI retrouvé dans le groupe phénytoïne. Il est également rapporté que les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont des résultats statistiquement inférieurs aux tests du langage (Reynell), que ce soit en expression ou en compréhension à ceux de leur groupe contrôle. A noter que l'étude conduite par la même équipe, sur une période élargie (1984 – 1992) mais uniquement sur le centre Motherisk aboutit à des résultats similaires ([Rovet et al., 1995](#)).

A contrario, le QI global des enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ne diffère pas statistiquement de ceux de leurs témoins (un résultat similaire est obtenu en excluant les enfants nés de mères non épileptiques traitées par carbamazépine). De la même manière, une augmentation non statistiquement significative de la fréquence d'enfants présentant un retard (QI ≤ 84) est rapportée dans le groupe carbamazépine (3/36 ; 8 %) par rapport à leurs contrôles (1/36 ; 3 %) (p > 0,2). A noter que l'étude conduite par la même équipe, sur une période élargie (1984 – 1992) mais uniquement sur le centre Motherisk rapporte des scores de QI inférieurs au test de Mc Carty chez les enfants nés de mères traitées par carbamazépine par rapport aux enfants du groupe contrôle, cela sur un très faible effectif (n = 5) ; ainsi que des retards des troubles du langage (n = 28) ([Rovet et al., 1995](#)). Les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative en termes de retard (QI ≤ 84).

Les auteurs ne retrouvent pas de corrélation entre la posologie de carbamazépine (doses moyennes de 531 ± 268 mg/j) et de phénytoïne (doses moyennes de 346 ± 97 mg/j) d'une part et, d'autre part le score global de QI.

Enfin les auteurs précisent que pour les 2 groupes exposés, les enfants dont les mères ont eu des crises pendant la grossesse n'ont pas de QI inférieurs que les autres enfants de leur groupe respectif (nés de mères n'ayant pas eu de crises au cours de la grossesse).

Tableau 125 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Scolnik *et al.*, 1994)

	n	QI global	Reynell verbal comprehension	Reynell expressive language
Carbamazépine	36	111,5 ± 19,7	0,72 ± 1,4	0,05 ± 0,9
Contrôles Carbamazépine	36	114,9 ± 13,3	1,05 ± 0,81	0,26 ± 0,9
Phénytoïne	34	103,1 ± 25,2	0,2 ± 1,6	-0,47 ± 1,2
Contrôles Phénytoïne	34	113,4 ± 13,1	1,1 ± 0,95	0,2 ± 0,96

Shapiro *et al.*, 1976. Etude de cohorte basée sur les données du projet coopératif périnatal « Collaborative perinatal project » conduit aux États-Unis et portant sur 50 282 couples mères/enfants. Sont exclues les grossesses multiples, les grossesses terminées avant la 20^{ième} semaine de grossesse et les femmes ayant contracté la rubéole au cours de leur grossesse. L'étude est composée de 305 mères épileptiques et 396 pères épileptiques. Le développement moteur et mental des enfants nés vivants a été évalué chez 83 % des enfants de 8 mois et le QI a été mesuré chez 71 % des enfants de 4 ans. Dans le cas où la femme a eu plusieurs enfants, seul l'un d'entre eux a été considéré (sélection aléatoire). Parmi les enfants nés de mères épileptiques, ont été identifiés 35 enfants exposés au phénobarbital, 40 à la phénytoïne, 107 aux deux et 35 exposés ni au phénobarbital ni à la phénytoïne.

Après ajustement sur l'éthnicité, le statut socio-économique et l'hôpital de naissance, les auteurs ne mettent pas évidence de différence, chez les femmes épileptiques, entre les traitements. De la même manière, les auteurs ne rapportent pas d'impact d'une exposition prénatale au phénobarbital chez les enfants nés de mères non épileptiques. Néanmoins, les auteurs mentionnent que les scores obtenus pour les enfants nés de mères épileptiques sont inférieurs à ceux des autres enfants (aucune analyse statistique n'étant fournie).

Tableau 126 : Comparaison des scores de développement rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Shapiro *et al.*, 1976)

	A l'âge de 8 mois			A l'âge de 4 ans	
	n	Score mental	Score motor	n	Quotient intellectuel
Mères épileptiques					
Phénytoïne	40	78,7 ± 1,1	32,9 ± 0,8	35	91,1 ± 2,7
Phénobarbital	35	78,6 ± 1,2	32,3 ± 0,9	27	96,4 ± 3,1
Phénytoïne et phénobarbital	107	78,1 ± 0,7	32,2 ± 0,5	90	95,9 ± 1,7
Ni phénytoïne ni phénobarbital	35	78,5 ± 1,2	33,7 ± 0,9	28	95,2 ± 3,0
Mères non épileptiques					
Phénobarbital	5525	79,7 ± 0,08	33,4 ± 0,06	4705	96,7 ± 0,20
Sans phénobarbital	27832	79,5 ± 0,03	33,6 ± 0,03	28273	97,0 ± 0,09

A noter que les scores sont identiques chez les enfants nés de pères épileptiques ou de pères non épileptiques.

James *et al.*, 2000 (Résumé de Congrès). Etude prospective évaluant les retards de développement chez 81 enfants, âgés de 2-3 ans, nés de mères épileptiques traitées par valproate (n = 30), carbamazépine (n = 28), phénytoïne (n = 7), polythérapie antiépileptique (n = 6) ou non traitées par antiépileptique (n = 8). Le quotient de développement des enfants a été évalué par le « Bayley scale of infant development ». Parmi les 81 enfants examinés, 12 ont présenté des retards modérés (QD inférieur de 1 à 2 SD par rapport à la normale) et 4 des retards sévères (QD inférieur de 2 SD par rapport à la normale), ce qui est supérieur au niveau basal de 2 % (p = 0,001). Les auteurs étudient la corrélation entre chacun des antiépileptiques et les retards de développement, sans rapporter de corrélation statistiquement significative (valproate : p = 0,264 ; carbamazépine : p = 0,577 et polythérapie : p = 0,100). La présence de malformation ou de dysmorphie faciale n'apparaît pas corrélée au retard de développement. *A contrario*, les auteurs rapportent une corrélation statistiquement significative entre le niveau d'éducation maternel et les retards de développement (p = 0,01).

James *et al.*, 2002 (Résumé de Congrès) (probablement la suite de l'étude James *et al.*, 2000). Etude prospective évaluant les retards de développement chez 149 enfants, âgés de 2-3 ans, nés de mères épileptiques traitées par valproate (n = 59 dont 9 en polythérapie), carbamazépine (n = 61 dont 11 en polythérapie), phénytoïne (n = 7), polythérapie antiépileptique (n = 6) ou non traitées par antiépileptique (n = 8). Le quotient de développement des enfants a été évalué par le « Bayley scale of infant development ». Parmi les 149 enfants examinés, 31 (21 %) ont présenté des retards dont 13 (8,7 %) des retards sévères (QD inférieur de 2 SD par rapport à la normale), tandis que la prévalence de retard sévère dans la population générale est de 1,5 %, soit une augmentation statistiquement significative (OR = 6,27 (3,2 – 11,1)). Les retards de développement sont statistiquement associés avec l'exposition *in utero* au valproate (OR = 4,42 (1,77 – 11,5)). Néanmoins, les auteurs notent que les mères épileptiques ont un niveau d'éducation inférieur (47 % ont atteint 5 certificats au secondaire *versus* 85 % dans la population générale).

▪ **Essais cliniques (administration en fin de grossesse)**

Shankaran *et al.*, 1996 ont publié les résultats d'un essai clinique monocentrique (prospectif, randomisé) visant à évaluer si l'administration d'une dose de phénobarbital (10 mg/kg, dans la prévention d'hémorragie intracranienne néonatale) avant l'accouchement est susceptible d'entraîner des séquelles neurologiques chez l'enfant. Après randomisation, les femmes enceintes entre 24 et 32 semaines de grossesse, en menace d'accouchement prématuré, ont été traitées par 10 mg/kg de phénobarbital en intraveineuse ou une infusion d'une solution saline. L'évaluation des enfants a été faite, en aveugle, à 3 ; 6 ; 12 ; 24 et 36 mois, grâce aux tests suivants :

- examen ophtalmique, auditif, orthophonique et motricité cérébrale
- Bayley scale of infant development (à 12 et 24 mois)
- McCarthy scales of children abilities (à 36 mois).

A l'âge de 36 mois, 96 enfants ont été examinés, dont 41 exposés *in utero* au phénobarbital et 55 dans le groupe placebo. Les auteurs ne rapportent pas de surrisque chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital par rapport au groupe contrôle. L'analyse multivariée conduite sur 36 covariables (dont l'âge gestationnel, le niveau d'éducation maternel et le poids de naissance) montre que le groupe de traitement influe sur le score du « mental developmental index ».

Thorp *et al.*, 1999 ont publié les résultats d'un essai clinique monocentrique (prospectif, randomisé) visant à évaluer si l'administration de phénobarbital avant l'accouchement prévient l'apparition d'hémorragie intracranienne chez le nouveau-né prématuré. En cas de menace d'accouchement prématuré imminent, le traitement est de 780 mg par voie intraveineuse puis 60 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures, tandis qu'il est administré par voie orale (720 mg en 3 fois) si la menace d'accouchement n'est pas imminente. Le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, la sortie de la patiente ou la semaine 33+6 jours de grossesse. L'évaluation des 59 enfants a été faite, en aveugle, à l'âge de 2 ans, grâce au test de Bayley scale of infant development. Les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en termes de « psychomotor developmental index » (99 ± 18 *versus* 108 ± 17), mais des scores statistiquement inférieurs de « mental developmental index » sont obtenus chez les enfants exposés *versus* placebo (104 ± 21 *versus* 113 ± 22 ; $p = 0,023$). A noter que les femmes du groupe traité ont un niveau d'éducation statistiquement inférieur à celui des femmes du groupe contrôle (14,6 ans *versus* 15,4 ; $p = 0,027$).

Tableau 127 : Comparaison des quotients de développement rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Thorp *et al.*, 1999)

	Bayley Mental developmental index			Bayley Psychomotor developmental index		
	n	Score	p	n	Score	p
Phénobarbital	59	104 ± 21	0,023	55	99 ± 18	0,113
Placebo	62	113 ± 22	Référence	61	104 ± 17	Référence

Shankaran *et al.*, 2002 ont publié les résultats d'un essai clinique multicentrique (prospectif, randomisé) visant à évaluer si l'administration de phénobarbital (10 mg/kg, dans la prévention d'hémorragie intracranienne néonatale) en fin de grossesse est susceptible d'entraîner des séquelles neurologiques chez l'enfant. Après randomisation, les femmes enceintes, entre 24 et 32 semaines de grossesse ont été traitées par 10 mg/kg de phénobarbital en intraveineuse ou une infusion d'une solution saline. Des

doses de maintenance ont été administrées quotidiennement par voie orale (100 mg de phénobarbital ou placebo) jusqu'à la semaine 32 de grossesse ou la sortie de la patiente. L'évaluation des enfants a été faite, en aveugle, à 18-22 mois, grâce aux tests suivants :

- évaluation neurologique (examen ophtalmique, auditif et motricité cérébrale)
- Bayley scale of infant development (≥ 85 : normal ; 70-85 : suspect ; < 70 : anormal)

A l'âge de 18-22 mois, 436 enfants ont été examinés, dont 226 exposés *in utero* au phénobarbital et 210 dans le groupe placebo. Les groupes sont comparables en termes de poids à la naissance, d'âge gestationnel, de sexe et de niveau d'éducation maternel. Les enfants des 2 groupes sont comparables en termes de poids, taille et périmètre crânien. Les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en termes de « mental developmental index », « psychomotor developmental index » ou d'évaluation neurologique.

1.4 Etudes rétrospectives

▪ Etude néerlandaise

Van der Pol *et al.*, 1991. Etude rétrospective ayant évalué le développement neurologique, cognitif et comportemental d'enfants entre 6 et 13 ans, nés de mères épileptiques ayant été traitées par phénobarbital, ou carbamazépine ou les 2 ou aucun traitement antiépileptique au cours de leur grossesse. Sur la période d'étude (1973 – 1981), 132 femmes épileptiques ont accouché à l'hôpital de Groningen. Ont pas été incluses les femmes n'ayant pas eu des crises au cours de leur grossesse, sans infection intrautérine ou anomalie chromosomique et n'ayant pas été traitées par d'autre médicaments. Ainsi, 61 enfants ont été recrutés, parmi lesquels 12 exposés au phénobarbital seul, 11 exposés à la carbamazépine seule, 12 exposés à une association carbamazépine/phénobarbital et 22 non exposés. Le groupe contrôle est constitué de 55 enfants nés de mères non épileptiques, appariés sur la parité, le poids de naissance, l'âge gestationnel, le sexe, l'âge lors du suivi et le statut socio-économique. Les examens ont été réalisés par un professionnel, en insu quant au groupe auquel appartient l'enfant, et ont consisté en :

- examen neurologique (résultats classés en troubles légers, normal ou anormal) ;
- 3 tests standardisés néerlandais : lecture, orthographe et arithmétique (des scores inférieurs au 10^{ième} percentile sont considérés comme faibles) ;
- 1 questionnaire sur le comportement complété par les parents et les enseignants

S'agissant des troubles neurologiques légers : les auteurs ne rapportent pas de différence statistiquement significative entre les enfants nés de mères épileptiques (dans leur ensemble) et ceux nés de mères non épileptiques (contrôle), ni entre les différents groupes d'enfants nés de mères épileptiques et le groupe contrôle.

Concernant les tests cognitifs, les enfants exposés *in utero* au phénobarbital présentent une proportion plus importante d'enfants avec de moins bons résultats, avec une différence statistiquement significative par comparaison aux enfants du groupe contrôle pour l'arithmétique ($p = 0,02$) et l'orthographe ($p = 0,01$). Aucune différence aux tests cognitifs n'est rapportée pour les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, par comparaison au groupe contrôle.

Tableau 128 : Comparaison des proportions d'enfants présentant des difficultés scolaires, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Van der Pol *et al.*, 1991)

	Cursus scolaire non optimal		Score Lecture faible		Score Arithmétique faible		Score Orthographe faible	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Aucun	5/22	23	2/15	13	1/13	8	2/13	15
Phénobarbital	4/12	33	2/9	22	3/7	43	5/7	71
Carbamazépine	0/10	0	0/9	0	0/8	0	0/8	0
Phénobarbital et carbamazépine	2/12	17	3/10	30	1/9	11	2/9	22
Contrôle	10/54	19	4/43	9	2/37	5	7/37	19

Les résultats des tests comportement ne révèlent pas de différence statistiquement significative entre les groupes, pour la majorité des items. Néanmoins, les questionnaires complétés par les enseignants montrent que les enfants exposés *in utero* au phénobarbital ont plus de difficultés en termes de concentration et de durée d'attention. De plus, les questionnaires complétés par les parents montrent que les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine ont plus de difficultés en termes de durée d'attention.

Tableau 129 : Comparaison des troubles du comportement rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après [Van der Pol et al., 1991](#))

	Enseignants			Parents		
	Poor concentration	Distractable	Short attention span	Poor concentration	Distractable	Short attention span
Aucun	1/22	7/22	4/22	3/22	8/22	5/22
Phénobarbital	3/12	7/12	7/12	1/12	6/12	1/12
Carbamazépine	2/10	4/10	2/10	1/10	4/10	4/10
Phénobarbital et carbamazépine	1/12	1/12	1/12	/	4/12	3/12
Contrôle	3/54	22/54	14/54	1/54	15/54	5/54

Aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence dans les domaines étudiés, mais les auteurs notent que les doses sont relativement faibles (50 à 200 mg/j pour le phénobarbital et 100 à 900 mg/j pour la carbamazépine).

▪ **Etude danoise**

[Reinisch et al., 1995](#). Etude rétrospective visant à évaluer l'impact de l'exposition *in utero* au phénobarbital à l'âge adulte. Les sujets sont des hommes adultes, nés à Copenhague entre 1959 et 1961, exposés *in utero* au phénobarbital, recrutés dans la cohorte périnatale Danoise. Les mères traitées par phénobarbital ne devaient pas avoir eu de co-administration de traitement psychoactif, antiépileptique ou contre l'infection du tractus urinaire. Les contrôles ont été recrutés dans la même cohorte et appariés sur le statut socioéconomique, les âges maternel et paternel, famille monoparentale, grossesse non planifiée, 1^{ier} 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. Deux études ont été conduites, incluant chacune des critères différents d'inclusion ou d'exclusion des sujets :

- Etude 1 : les sujets devaient avoir été exposés *in utero* lors d'au moins 2 périodes (1^{ier}, 2^{ième} ou 3^{ième} mois de grossesse, 2^{ième} ou 3^{ième} trimestre de grossesse ou dernier mois de grossesse) et la mère ne devait pas avoir eu de signe de pré-éclampsie au cours de la grossesse. A été utilisé le Wechsler adult intelligence scale. L'étude a inclus 33 hommes exposés (âge moyen 22,8 ans) et 52 hommes non exposés (âge moyen 24,1 ans) ;
- Etude 2 : les sujets devaient avoir été exposés *in utero* lors d'au moins 1 période (1^{ier}, 2^{ième} ou 3^{ième} mois de grossesse, 2^{ième} ou 3^{ième} trimestre de grossesse ou dernier mois de grossesse) et la mère ne devait pas être exposée à des hormones ou avoir d'antécédent de troubles du système nerveux central ou d'épilepsie. A été utilisé le Danish military draft board intelligence test. L'étude a inclus 81 hommes exposés (âge moyen 19,4 ans) et 101 hommes non exposés (âge moyen 19,5 ans).

L'étude 1 montre une diminution statistiquement significative de Qlv chez les hommes exposés *in utero* versus les contrôles (100,69 versus 107,86 ; $p < 0,04$), la différence de QI de performance ($p = 0,13$) et de QI global ($p = 0,06$) n'atteignant pas la significativité statistique. De la même manière, dans la seconde étude, une diminution statistiquement significative des scores du Danish military draft board intelligence test sont statistiquement inférieurs chez les hommes ayant été exposés *in utero* au phénobarbital par comparaison au groupe contrôle.

Les effets sont d'autant plus marqués que le niveau socio-économique est faible, que la dose est importante, que la grossesse n'a pas été désirée et suivant la période d'exposition (effet plus marqué lorsque l'exposition a lieu au dernier trimestre et avant).

Tableau 130 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après [Reinisch et al., 1995](#))

	Etude 1				Etude 2	
	n	QI verbal	QI performance	QI global	n	Score
Phénobarbital	33	100,69	99,85	100,36	81	39,58
Contrôles	52	107,86	104,77	106,97	101	44,35

▪ **Etudes écossaises**

[Moore et al., 2000](#). Etude rétrospective visant à caractériser le syndrome fœtal de l'anticonvulsivant. Elle a été conduite chez 59 enfants recrutés au sein d'une Association de parents : l'Association nationale du syndrome fœtal de l'Anti-Convulsivant. Le diagnostic a été confirmé chez 52 des 59 enfants examinés. Cinq enfants additionnels ont été identifiés dans une clinique génétique d'Aberdeen. L'âge moyen des 57 enfants affectés par le syndrome de l'anticonvulsivant est de 6,5 (variant de 0,3 à 16,4 ans). Les expositions fœtales ont eu lieu au 1^{er} trimestre et sont les suivantes :

- 34 expositions au valproate en monothérapie (60 %) ;
- 4 expositions à la carbamazépine en monothérapie (7 %) ;
- 4 expositions à la phénytoïne en monothérapie (7 %) ;
- 15 expositions en polythérapie (dont 12 incluant du valproate),

Les malformations congénitales observées sont celles décrites avec le syndrome fœtal de l'anticonvulsivant (anomalies de fermeture du tube neural, des malformations cardiaques, des anomalies urogénitales, des voies respiratoires supérieures, des extrémités, des yeux, des dents, etc.) avec la description supplémentaire de 2 types d'anomalies : des articulations et des oreilles collées. Les auteurs décrivent une dysmorphie faciale différente selon l'antiépileptique (carbamazépine, phénytoïne ou valproate) et une différence de persistance puisque les dysmorphies faciales survenant chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine et à la phénytoïne sont plus difficiles à reconnaître chez les enfants plus âgés, comparativement aux enfants exposés *in utero* au valproate.

Parmi les 57 enfants affectés, 44 (77 %) présentent un retard de développement ou, des difficultés d'apprentissage. Parmi les 38 enfants d'âge scolaire, 28 (74 %) nécessitent un soutien scolaire ou sont dans une école spécialisée. Parmi les 53 enfants de plus de 2 ans, 41 (77 %) ont recours à de la rééducation orthophonique. Des retards moteurs sont observés chez 32 (56 %) des enfants, se manifestant par une position assise non tenue à 10 mois, à une marche après 18 mois ou le recours à une physiothérapie. Des difficultés de coordination sont également rapportées chez 25 (44 %) des enfants.

S'agissant des troubles comportementaux une hyperactivité et/ou déficit d'attention est observé chez 22 des 57 enfants (39 %), dont 4 pour lesquels un diagnostic a été posé (avec un traitement médicamenteux pour 2 d'entre eux). Un diagnostic d'autisme infantile a été posé chez 4 enfants (2 valproate seul, 1 valproate et phénytoïne et 1 carbamazépine et diazépam) ; un diagnostic de syndrome d'Asperger chez 2 enfants (1 valproate seul et 1 valproate, phénytoïne et benzodiazépine). D'après les données issues de 33 familles, un risque de récurrence de 55 % est calculé par les auteurs.

[Dean et al., 2002](#). Cohorte rétrospective écossaise d'enfants âgés de 2 jours à 39 ans (moyenne de 9 ans), nés de mères épileptiques ayant accouchés entre 1976 et 2000 (taux de participation 58 %). Parmi les 299 grossesses (293 naissances vivantes), 38 n'ont pas été exposées aux antiépileptiques, 210 (205 naissances vivantes) ont été exposées à un antiépileptique en monothérapie et 51 (50 naissances vivantes) ont été exposées à des antiépileptiques en polythérapie. Le groupe contrôle est constitué des 38 enfants nés de mères épileptiques mais non exposés aux antiépileptiques (frères ou sœurs des exposés ; dans 22 cas le diagnostic de l'épilepsie a eu lieu après la naissance).

Concernant les troubles neuro-développementaux, les auteurs ont étudiés :

- les retards de développement :
 - o du langage, défini comme un besoin de thérapie ;
 - o moteur, défini comme une position assise tenue après 10 mois ou une marche après 18 mois ;
 - o global, dans le cas où un retard du langage et un retard moteur sont observés
- les troubles du comportement : établis sur la base des dossiers médicaux pour lesquels un diagnostic d'autisme, de trouble du spectre autistique de syndrome d'Asperger ou de déficit d'attention / hyperactivité a été réalisé par un spécialiste.

Les auteurs font état d'une augmentation statistiquement significative de retard de développement chez les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie ($p < 0,001$), à la carbamazépine en monothérapie ($p < 0,001$), à la phénytoïne en monothérapie ($p < 0,008$) ou à une polythérapie ($p < 0,001$), par rapport aux enfants de mères épileptiques non traitées. Aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée pour le phénobarbital. Des résultats similaires sont obtenus en excluant les enfants ayant des antécédents familiaux de troubles neuro-développementaux. Une relation dose-effet

est mise en évidence pour la carbamazépine, pour laquelle les enfants ayant un retard ont été exposés à des doses supérieures que les enfants n'ayant pas de retard (683 mg *versus* 462 mg).

Un risque statistiquement accru de troubles du comportement est rapporté chez les enfants exposés *in utero* au valproate en monothérapie ($p < 0,001$), à la carbamazépine en monothérapie ($p < 0,001$), ou à une polythérapie ($p = 0,006$), par comparaison aux enfants nés de mères épileptiques non traitées.

Tableau 131 : Comparaison des proportions d'enfants présentant des retards de développement et des troubles du comportement, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Dean *et al.*, 2002)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Retards développementaux		Troubles du comportement	
		n	%	n	%
Aucun	38	4	10,5 %	2	5,2 %
CBZ	70	15	22 %*	10	14,5 %*
Ethosuximide	4	1	25 %	0	0 %
Gabapentin	1	0	0 %	0	0 %
PB	61	6	10 %	4	6,6 %
PHE	25	8	33 %*	1	4,2 %
Primidone	2	0	0 %	0	0 %
VPA	47	13	28 %*	5	10,9 %*

* $p < 0,05$ par rapport aux non exposés dans le modèle de régression de Cox

Un enfant est atteint de trouble (malformations ou troubles neuro-développementaux) dans 68 des 149 familles incluses à l'étude. Considérant sur le 1^{er} enfant affecté comme le cas index de chaque famille. Parmi les 65 cas index, 65 ont un frère/sœur dont 19 atteint d'un trouble (malformation ou neuro-développemental). Ainsi, les auteurs calculent un risque récurrence globale (malformations ou troubles neuro-développementaux) de 43 % en considérant l'ensemble des cas et de 39 % après exclusion des cas ayant des antécédents familiaux.

[Rasalam *et al.*, 2005](#). Il s'agit de la même cohorte rétrospective que celle publiée par Dean *et al.*, 2002, sur une période légèrement différente, à savoir 1981-2001 (*versus* 1976-2000) et focalisée sur le risque comportemental. Cependant, la méthodologie est plus faible, car il n'y a pas de groupe contrôle et les résultats sont comparés aux prévalences des troubles en population générale. Les auteurs confirment les résultats obtenus précédemment puisque parmi les 12 cas d'enfants diagnostiqués pour un trouble du spectre autistique, tous ont été exposés à la carbamazépine ou au valproate. Parmi les 56 enfants exposés *in utero* au valproate seul, 5 présentent un trouble du spectre autistique, soit une fréquence de 8,9 % (1,3 - 16,5). Parmi les 80 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine seule, 2 présentent un trouble du spectre autistique, soit une fréquence de 2,5 % (0 - 6). Un excès de risque de trouble du spectre autistique est rapporté chez les enfants exposés *in utero* au valproate ou à la carbamazépine, par comparaison à la prévalence rapportée en population générale au Royaume Uni (trouble autistique et syndrome d'Asperger : 0,25 % (0,17 - 0,33)).

▪ **Etude américaine**

[Arkilo *et al.*, 2015](#). Etude rétrospective pilote ayant pour but d'évaluer les issues de grossesse et l'effet sur le développement des enfants nés de mères exposées à des monothérapies antiépileptiques au cours de leur grossesse. Sont éligibles les femmes épileptiques, traitées par antiépileptiques au cours de la grossesse (quel que soit la période de la grossesse) en monothérapie et ayant été enceintes entre 2006 et 2011. Des questionnaires, incluant 25 questions (notamment en termes de nombre d'antiépileptique, de complications de grossesse, supplémentation en folates, nombre de crises pendant la grossesse, l'âge gestationnel à la naissance, le mode d'accouchement, les complications à l'accouchement, les scores Apgar, l'admission néonatale en soins intensifs. Un développement anormal est défini comme un retard d'acquisition nécessitant une prise en charge spécialisée (thérapie orthophoniste, professionnelle et/ou physique). Le développement psychomoteur est évalué à l'âge de 2 ans, par des spécialistes affectés aux écoles. Les questionnaires ont été envoyés à 91 patientes, parmi lesquelles 86 répondantes, dont 62 en monothérapie (24 sous lamotrigine, 17 sous carbamazépine, 11 sous lévétiracétam, 5 sous phénytoïne, 2 sous topiramate, 2 sous valproate et 1 sous gabapentine). Les auteurs rapportent 7 cas de fausses couches/morts nés mais aucun cas de malformations congénitales. Parmi les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques, 6 sont atteints de

retards, dont 3 exposés *in utero* à la carbamazépine (dont un cas de trouble du spectre autistique), 2 exposés *in utero* à la lamotrigine et 1 exposé *in utero* au valproate. Le QI des mères des enfants atteints de troubles sont normaux, sauf dans un cas. Les auteurs précisent qu'un des 2 enfants exposés *in utero* à la lamotrigine présentant un syndrome de Goldenhar, qui n'est probablement pas lié à la lamotrigine. De surcroît, parmi les 3 enfants exposés *in utero* à la carbamazépine et présentant un trouble, les auteurs précisent que 2 d'entre eux présentent des facteurs de risque (naissance à 32 semaines et QI maternel faible).

Tableau 132 : Comparaison des proportions d'enfants présentant des retards de développement selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Arkilo *et al.*, 2015)

Antiépileptique	Nombre de grossesses exposées en monothérapie	Développement anormal	
		n	%
CBZ	17	3	17,6 %
Gabapentine	1	0	/
LEV	11	0	/
LTG	24	2	8,3 %
PHE	5	0	/
TOP	2	0	/
VPA	2	1	50 %

1.5 Méta-analyses

Banach *et al.*, 2010 ont réalisé une revue systématique et des méta-analyses afin d'évaluer les QI des enfants après exposition prénatale ou non aux antiépileptiques. Les auteurs ont effectué une recherche bibliographique via Pubmed, EMBASE et Google Scholar, jusqu'au 30 avril 2009. Ont été retenues les études évaluant les fonctions cognitives et incluant au moins un groupe d'enfants exposés *in utero* à un antiépileptique et un groupe contrôle d'enfants non exposés. Onze études répondent aux critères d'inclusion, parmi lesquelles 8 ont évalué le QI (grâce aux tests de Wechsler, Bayley ou McCarty, selon l'âge des enfants), dont 2 publications portant sur les mêmes résultats. Ainsi, 7 études sont intégrées aux méta-analyses (Vinten *et al.*, 2005 ; Eriksson *et al.*, 2005 ; Scolnik *et al.*, 1994 ; Koch *et al.*, 1999 ; Reinisch *et al.*, 1995 ; Ornoy *et al.*, 1996 ; Gaily *et al.*, 2004).

Parmi les 7 études retenues, les antiépileptiques considérés sont : la carbamazépine dans 5 études (3 via le test de Wechsler et 2 via le test de Bayley ou McCarty), le valproate dans 3 études (avec le test de Wechsler), la phénytoïne dans 2 études (1 via le test de Wechsler et 1 via le test de Bayley ou McCarty), le phénobarbital dans 1 étude. Puisqu'une seule étude concerne le phénobarbital, aucune méta-analyse n'a été réalisée pour cette substance.

Finalement, les études sélectionnées concernent 67 enfants exposés *in utero* au valproate, 151 à la carbamazépine, 21 à la phénytoïne, 58 enfants nés de mères épileptiques non traitées par antiépileptique et 436 enfants nés de mères non épileptiques, non traitées par antiépileptique.

Non exposés : Les scores moyens du QI verbal, du QI de performance et du QI global des enfants nés de mères non épileptiques non traitées ne diffèrent pas significativement des enfants nés de mères non épileptiques non traitées.

Valproate : Après compilation des 3 études utilisant le test de Wechsler, les scores moyens des QI verbal, de performance et global des enfants sont rapportés dans le tableau ci-dessous. Une diminution statistiquement significative du QI verbal, du QI de performance et du QI global est observée chez les enfants exposés *in utero* au valproate par comparaison à l'ensemble des enfants non exposés (nés de mères épileptiques et de mères non épileptiques).

Tableau 133 : Comparaison des quotients intellectuels rapportés chez les enfants, selon leur exposition intrautérine aux antiépileptiques (d'après Banach *et al.*, 2010)

	n	QI verbal moyen (IC95%)	QI non verbal moyen (IC95%)	QI global moyen (IC95%)
Aucun	58	97,5 (73,3 – 121, 7)	98,6 (70,4 – 126,8)	98,7 (73,1 – 124,3)
Valproate	67	83,9 (64,2 – 103,6)	93,7 (72,6 – 114,7)	88,3 (69,6 – 106,9)
Contrôles non épileptiques	436	99,7 (87,8 – 111,6)	100,5 (86,1 – 114,8)	99,6 (88,1 – 111,2)

Carbamazépine : Deux méta-analyses ont été conduites suivant le test utilisé.

- La méta-analyse compilant les 3 études ayant utilisé le test de Wechsler ne montrent pas de différence statistiquement significative du QI verbal, du QI de performance et du QI global par rapport au groupe contrôle épileptique non traité. *A contrario*, une diminution statistiquement significative est observée pour le QI de performance en comparant à l'ensemble des enfants non exposés (nés de mères épileptiques et de mères non épileptiques), mais pas pour le QI verbal ou le QI global.
- La méta-analyse compilant les 2 études ayant utilisé le test de Bayley ou McCarty ne trouve pas de différence statistiquement significative de QI global par rapport au groupe non exposés (98 *versus* 102 ; $p = 0,3$).

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 < 0,0001). 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.