

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RAPPORT

Antiépileptiques au cours de la grossesse.
État actuel des connaissances
sur le risque de malformations et de troubles
neurodéveloppementaux

Synthèse

NOVEMBRE 2023

SOMMAIRE



Liste des acronymes	4
Contexte	5
Vue d'ensemble	6
Grossesse chez une femme traitée par antiépileptique : prise en charge et suivi	8
Méthodes	10
Antiépileptiques considérés	12
Groupe de travail	12
Résultats	13
Exposition des femmes en âge de procréer (15-49 ans)	14
Données relatives aux risques malformatif et neurodéveloppemental	14
Conclusions	24
Risques malformatif et neurodéveloppemental	25
Risque néonatal	25
Risque de récurrence	25
Mono versus polythérapie antiépileptique	25
Prise en charge	26
Risques liés à l'arrêt brutal d'un traitement	26
Utilisations non conformes	26
Nécessité de suivre et d'obtenir des données	27

SOMMAIRE

Annexe 1. Évolution temporelle (2006-2022) du nombre annuel de patientes en âge de procréer (15-49 ans) ayant eu au moins une délivrance d'antiépileptique	28
Annexe 2. Synthèses factuelles des données disponibles pour chaque antiépileptique évalué	30
Carbamazépine	31
Eslicarbazépine	34
Éthosuximide	35
Felbamate	36
Gabapentine	37
Lacosamide	38
Lamotrigine	39
Lévétiracétam	41
Oxcarbazépine	42
Pérampanel	43
Phénobarbital/Primidone	44
Phénytoïne/(fos)phénytoïne	46
Prégabaline	47
Rétigabine	48
Rufinamide	49
Tiagabine	50
Topiramate	51
Valproate	53
Vigabatrine	56
Zonisamide	57
Annexe 3. Tableau de correspondance des troubles neurodéveloppementaux	58
Références bibliographiques	62

LISTE DES ACRONYMES

AMM	Autorisation de mise sur le marché	OR	<i>Odds Ratio</i>
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance	QD	Quotient de développement
CNAM	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés	QI	Quotient intellectuel
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes	RCP	Résumé des caractéristiques du produit
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance	RR	Risque relatif
DMRH	Dose maximale recommandée pour l'Homme	SA	Semaine d'aménorrhée
EURAP	Registre international antiépileptiques et grossesse (pour <i>European Registry of antiepileptic drugs</i> puis <i>International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy</i>)	SGA	Faible poids pour l'âge gestationnel (pour <i>Small for gestational age</i>)
EUROCAT	Réseau européen de surveillance des anomalies congénitales (pour <i>European surveillance of congenital anomalies</i>)	SNDS	Système national des données de santé
HRa	<i>Hazard Ratio</i> ajusté	TDAH	Trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (ADHD pour <i>Attention deficit hyperactivity disorder</i>)
IC	Intervalle de confiance	TND	Trouble neurodéveloppemental
NAAED	Registre nord-américain antiépileptiques et grossesse (pour <i>North American antiepileptic drug Pregnancy Registry</i>)	TSA	Troubles du spectre autistique
		UKEPR	Registre britannique et irlandais antiépileptiques et grossesse, <i>United Kingdom and Ireland epilepsy and Pregnancy registers</i>

CONTEXTE

Les médicaments antiépileptiques sont une classe médicamenteuse contenant différentes substances dont certaines peuvent également être utilisées dans d'autres indications que l'épilepsie (par exemple : traitement des épisodes maniaques/dépressifs, névralgies, prévention de rechute en cas de trouble bipolaires, prophylaxie de la migraine...).

L'épilepsie concernerait environ 50 millions d'individus dans le monde⁽¹⁾ dont 6 millions en Europe [bibliographie 1]. Une revue systématique avec méta-analyse sur des données internationales montre une prévalence d'environ 64 pour 10 000 personnes [bibliographie 2]. L'incidence annuelle cumulative de l'épilepsie est estimée à 68 pour 100 000 avec un taux d'incidence à 61 pour 100 000 personnes-années. La distribution par âge suit une loi bimodale, avec une incidence plus forte chez les enfants et les personnes âgées [bibliographie 3].

En France, près de 600 000 personnes sont atteintes d'épilepsie (la moitié est âgée de moins de 20 ans) dont environ 100 000 femmes en âge de procréer⁽²⁾.

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 que 0,3 à 0,7 % des grossesses concernent une patiente épileptique équilibrée [bibliographie 4], la majorité d'entre elles étant traitée par des antiépileptiques.

En 2019, 40 millions de personnes dans le monde présentaient un trouble bipolaire⁽³⁾. En France, la prévalence du trouble bipolaire est estimée autour de 1 % à 2,5 %. Le trouble bipolaire concerne aussi bien les hommes que les femmes, quels que soient leur classe sociale et leur lieu de résidence. Il apparaît chez l'adulte jeune avec un âge de début entre 17 et 40 ans. Les troubles bipolaires ont été classés parmi les dix pathologies les plus invalidantes selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et restent associés à un taux important de suicide⁽⁴⁾.

Face aux enjeux de santé publique que représentent les risques potentiels liés à l'exposition prénatale aux médicaments antiépileptiques, une évaluation de l'ensemble de cette classe thérapeutique a été réalisée et publiée en 2019. Le présent document est une mise à jour afin de fournir une vision globale et actualisée des données disponibles sur les risques de malformations et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés *in utero* à ces substances.

1. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

2. <https://www.inserm.fr/dossier/epilepsie>

3. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>

4. HAS, « Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours » (juin 2014); https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1747472



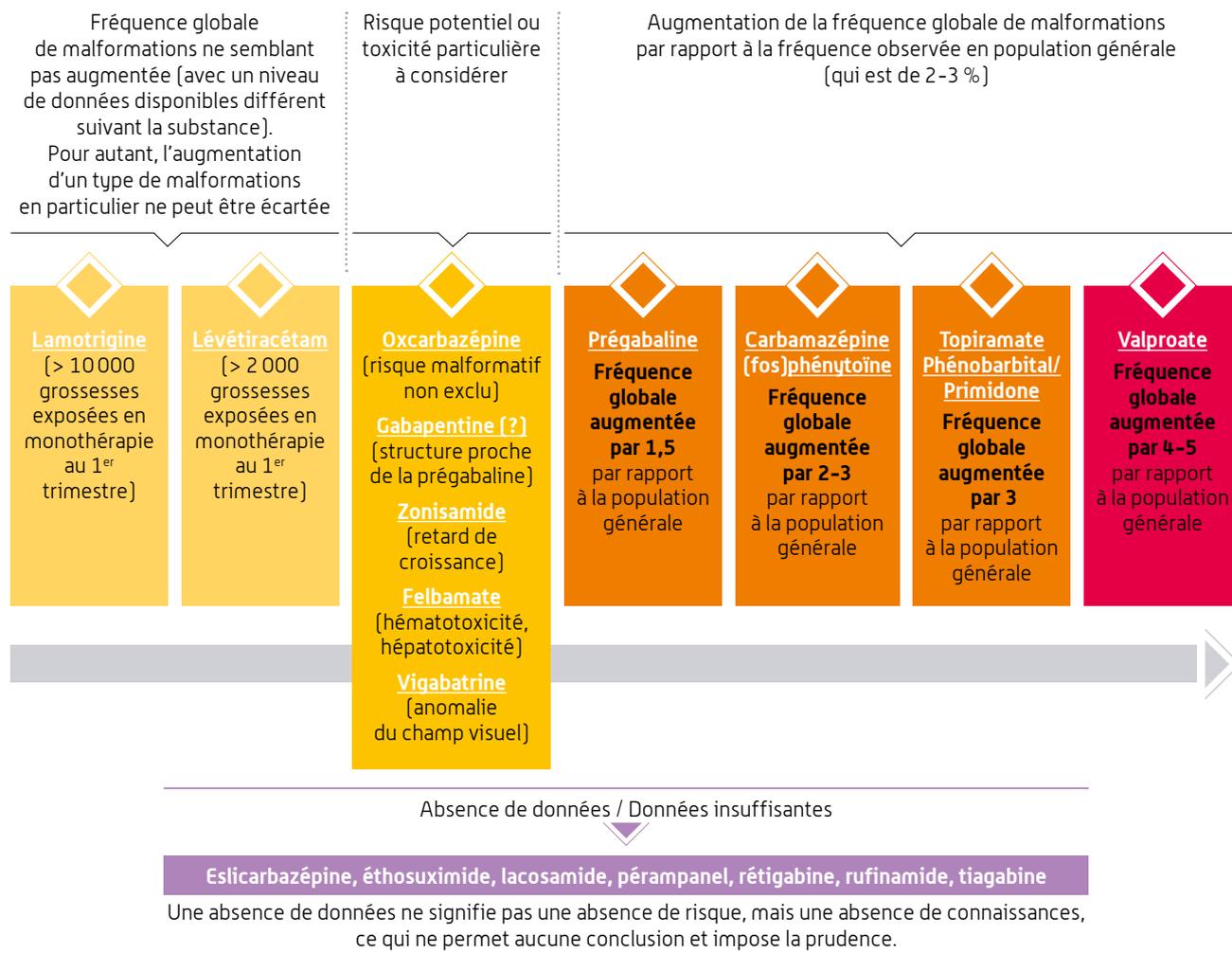
VUE D'ENSEMBLE

ANTIÉPILEPTIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE : ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LE RISQUE DE MALFORMATIONS ET DE TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX

- ◆ **Le risque lié à l'exposition aux antiépileptiques au cours de la grossesse est à considérer dès l'instauration du traitement.**
- ◆ Un avis médical par un médecin spécialiste doit être donné aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer, avec une réévaluation régulière du traitement.
- ◆ Les femmes en âge de procréer doivent être informées, avant le début du traitement, de la nécessité d'anticiper un projet de grossesse. Lorsqu'une femme envisage une grossesse, la nécessité du traitement antiépileptique doit être réévaluée et un suivi adapté mis en place.
- ◆ La quantité d'informations disponibles sur le risque tératogène et neurodéveloppemental est très variable selon les antiépileptiques et en constante évolution, ce qui nécessite une mise à jour régulière des connaissances et impose la prudence.
 - **Malformations congénitales** : si aucun risque ne peut être totalement écarté, le niveau de risque peut être hiérarchisé selon les antiépileptiques (notamment par comparaison à la fréquence globale de « base » observée dans la population générale⁽⁵⁾).
 - **Troubles neurodéveloppementaux** : les données sont à ce jour limitées et ne permettent pas de conclure pour la majorité des antiépileptiques. Un niveau de risque a été hiérarchisé pour les antiépileptiques pour lesquelles les données disponibles permettraient de tirer une conclusion. Contrairement au risque malformatif, il n'est pas toujours possible de comparer les résultats à une fréquence observée dans la population générale en raison de la diversité des troubles évalués et de l'absence de données de référence pour certains de ces troubles.
- ◆ **Le valproate est l'antiépileptique entraînant le plus de malformations (11 % de malformations majeures). Il entraîne également un risque élevé de troubles neurodéveloppementaux (30 à 40 % des enfants exposés *in utero*).**
- ◆ **Le topiramate :**
 - **Tératogénicité avérée** avec une fréquence jusqu'à 3 fois plus élevée par rapport à la fréquence observée dans la population générale.
- **Risque de troubles neurodéveloppementaux avéré** et notamment des troubles du spectre autistique et de déficits intellectuels⁽⁶⁾.
- Des conditions de prescription et de délivrance renforcées⁽⁷⁾ dans **un contexte d'exposition élevé** (environ 31 000 patientes en âge de procréer en 2022) avec des utilisations hors AMM identifiées (notamment à des fins amaigrissantes et dans les troubles bipolaires).
- ◆ **La carbamazépine :**
 - **Tératogénicité avérée** avec une fréquence jusqu'à 2 à 3 fois plus élevée par rapport à la fréquence observée dans la population générale.
 - **Risque de troubles du neurodéveloppement suggéré dont la caractérisation ne peut être définie à ce jour.**
 - **Niveau d'exposition important** (environ 20 000 patientes en âge de procréer en 2022) appelant au respect des recommandations du RCP quant à l'utilisation de la carbamazépine chez les femmes en âge de procréer et la femme enceinte.
- ◆ **La prégabaline :**
 - **Tératogénicité confirmée** avec une fréquence jusqu'à 1,5 fois plus élevée par rapport à la fréquence observée dans la population épileptique non exposée⁽⁸⁾.
 - **Niveau d'exposition élevé** (environ 99 000 patientes en âge de procréer en 2022) avec des indications dans les douleurs neuropathiques, l'épilepsie et le trouble anxieux généralisé et des usages hors AMM identifiés (notamment dans certaines douleurs non neuropathiques).
- ◆ Outre ces substances, les données actualisées de ce nouveau rapport ne permettent pas d'exclure un risque de malformations avec l'**oxcarbazépine**. Des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir confirmer ce risque.

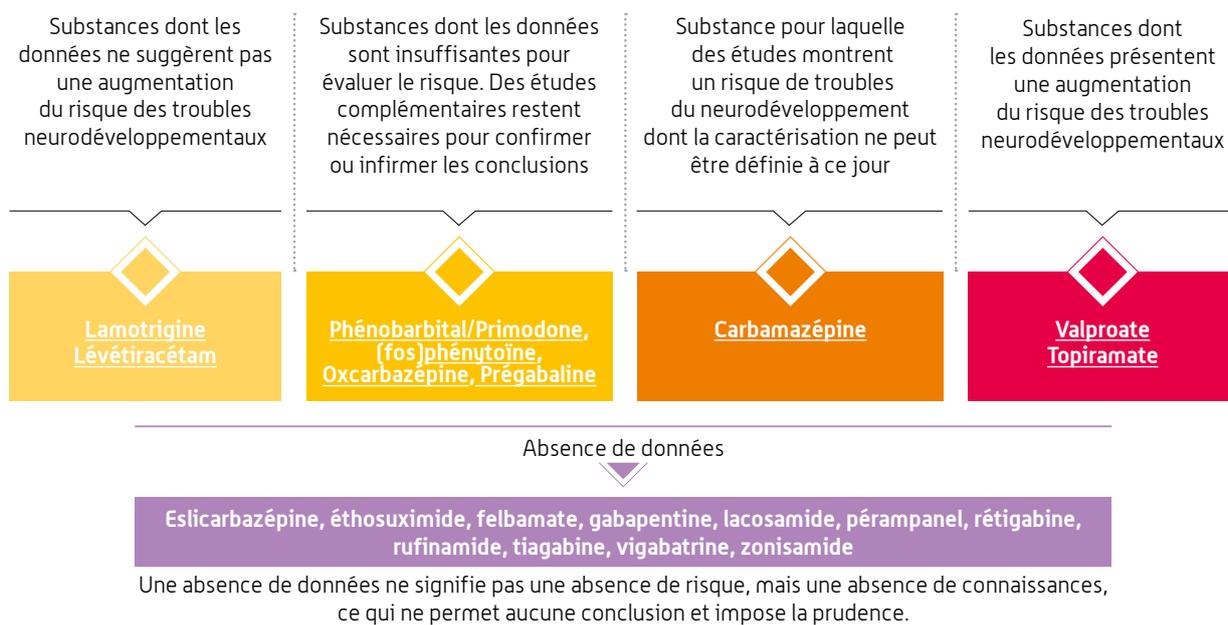
5. Dans la population générale et indépendamment d'une exposition médicamenteuse, la fréquence globale des malformations congénitales majeures est de l'ordre de 2-3 %.
6. <https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-risque-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-exposes-in-utero-et-rappel-des-regles-dutilisation-chez-les-femmes>
7. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicaments-contenant-du-topiramate-epitomax-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance>
8. <https://ansm.sante.fr/actualites/le-risque-de-malformation-chez-les-enfants-exposes-pendant-la-grossesse-a-la-pregabaline-est-confirme>

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



Les données disponibles sont celles à la date de rédaction du rapport (septembre 2023). L'interprétation du présent tableau doit se faire principalement au regard des informations écrites.

FIGURE 2 : VUE D'ENSEMBLE SUR LE RISQUE DE TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX



Les données disponibles sont celles à la date de rédaction du rapport (septembre 2023). L'interprétation du présent tableau doit se faire principalement au regard des informations écrites.

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

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

Ainsi, il est indispensable :

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

MESSAGES CLÉS DE PRISE EN CHARGE

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



MÉTHODES

◆ Antiépileptiques considérés	12
◆ Groupe de travail	12

Le rapport d'avril 2019 était une revue systématique de la littérature, parfois complétée par des données de pharmacovigilance issues de la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et/ou fournies par les laboratoires, lorsque les données publiées étaient insuffisantes.

Courant 2019, l'ANSM a signé un partenariat scientifique avec les Hospices civils de Lyon pour l'exploitation de la base metaPreg. Il s'agit d'une base des connaissances destinée à rendre accessibles les résultats publiés dans la littérature scientifique sur les risques liés à l'exposition à des médicaments au cours de la grossesse, en les synthétisant sous forme de méta-analyses⁽¹⁾. Elle s'appuie notamment sur des outils d'intelligence artificielle permettant un gain de temps, principalement dans la recherche bibliographique et le tri des études. Il s'agit d'un outil dynamique permettant de mettre à jour régulièrement l'état des connaissances sur certains médicaments, en particulier lorsque, comme pour les antiépileptiques, la littérature est très abondante.

La mise à jour du rapport publié en 2019 a fait appel à metaPreg. Plus spécifiquement, une méta-analyse sur l'utilisation de chaque antiépileptique dans ses différentes indications ou toutes indications confondues au cours de la grossesse et la survenue d'issues défavorables chez l'enfant à naître a été réalisée à l'aide de cet outil. Elle inclut toutes les études respectant les critères d'inclusion de metaPreg et publiées jusqu'au 1^{er} juin 2022⁽¹⁾ ainsi que toute autre étude ayant amené à une modification de l'information dans le résumé des caractéristiques produit des substances concernées.

Ainsi, pour tous les antiépileptiques évalués, les conclusions du rapport publié en 2019 ont été enrichies des résultats de metaPreg. Un résumé de ces conclusions est présenté sous forme de fiche en [annexe 2](#) du présent document.

MetaPreg présente les résultats des méta-analyses en prenant en compte l'ensemble des indications ou en individualisant l'indication épilepsie. Les résultats proposés dans cette mise à jour portent en priorité sur l'analyse toutes indications confondues. Quand ils identifiaient une augmentation statistiquement significative du risque pour le critère d'évaluation choisi (malformations majeures, pathologies néonatales, troubles du neurodéveloppement), les résultats de la méta-analyse portant sur l'indication épilepsie ont été analysés. La population épileptique étant relativement homogène, les résultats peuvent être considérés comme plus robustes. Cette approche est particulièrement importante dans les analyses portant sur les troubles du neurodéveloppement compte tenu des indications psychiatriques de certaines substances, de l'hétérogénéité des populations traitées et des facteurs de risque propre à la maladie. En effet, les facteurs environnementaux comme l'usage de l'alcool et du tabac durant la grossesse, le faible niveau socio-économique et d'éducation des parents, les troubles mentaux chez les parents, l'isolement maternel ont tous été identifiés comme facteurs de risque de troubles du

neurodéveloppement chez l'enfant [[bibliographie 5](#)]. Ceux-ci peuvent expliquer en partie les résultats divergents observés selon que l'on sélectionne la population traitée toutes indications confondues ou la population épileptique dans la méta-analyse de metaPreg.

De plus, des analyses de sensibilité ont été présentées lorsqu'elles étaient jugées pertinentes, notamment sur les différents groupes de comparaison, tels que les sujets issus de la population générale ou patientes épileptiques non traitées. Les méta-analyses devaient porter sur au moins deux études ou avoir un effectif suffisant au regard de la fréquence spontanée attendue du critère analysé. Les résultats non statistiquement significatifs ont aussi été discutés quand ils portaient sur un effectif conséquent et permettaient d'apporter une information globale sur le risque.

Certains troubles (trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité, trouble du spectre autistique) ont été définis en combinant les données d'études portant sur une suspicion du risque (c'est-à-dire non basé sur un diagnostic clinique mais sur des questionnaires par exemple) et celles qui reposaient sur un diagnostic clinique. Ceci est rapporté dans le texte de la manière suivante : « critère diagnostic/suspicion ». Cependant, des analyses ne portant que sur les données basées sur un diagnostic médical ont été réalisées quand cela était possible.

Un tableau de correspondance des troubles neurodéveloppementaux permettant de les définir et de comprendre les échelles/critères utilisés pour les documenter se trouve en [annexe 3](#) du présent document.

Les résultats sont présentés sous la forme d'*Odds Ratio* (OR) avec un intervalle de confiance à 95 %. Pour chaque méta-analyse, l'hétérogénéité des études a été mesurée par le test I^2 de non-concordance entre les études. Elle a été indiquée dans le texte quand celle-ci était jugée modérée (I^2 entre 50 et 75 %) ou forte (valeur de I^2 supérieure à 75 %) et impose, dans ces cas-là, une prudence dans l'interprétation des résultats.

L'exhaustivité des résultats est disponible sur le site : www.metapreg.org.

Afin d'obtenir une vision d'ensemble des dernières méta-analyses publiées sur le risque de malformations associées à l'exposition prénatale aux antiépileptiques, les résultats des publications de WESTON et al., 2016 [[bibliographie 6](#)] et de la méta-analyse en réseau VERONIKI et al., 2017 [[bibliographie 7](#)] sont également rapportés dans les fiches en [annexe 2](#).

Enfin, ces fiches en [annexe 2](#) contiennent des informations sur la contraception adéquate selon le médicament. Il convient de noter que l'efficacité des méthodes contraceptives est décrite dans un document accessible sur le site de la HAS⁽²⁾.

1. www.metapreg.org

2. www.has-sante.fr/jcms/c_1757924/fr/efficacite-des-methodes-contraceptives

Antiépileptiques considérés

Le présent rapport concerne l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'épilepsie, à l'exception des benzodiazépines (clobazam, clonazépam, diazépam et midazolam), des corticoïdes et des substances ayant des indications uniquement chez le nourrisson (stiripentol). Ainsi, les 22 substances suivantes ont été considérées : carbamazépine, eslicarbazépine, ethosuximide, felbamate, fosphénytoïne, gabapentine, lacosamide, lamotrigine, lévétiracetam, oxcarbazépine, pérampanel, phénobarbital, phénytoïne, prégabaline, primidone, rétigabine, rufinamide, tiagabine, topiramate, valproate, vigabatrine et zonisamide. 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.). À noter que le brivaracétam (Briviact®), le cannabidiol (Epidyolex®), la fenfluramine (Fintepla®) et le cénobamate (Ontozry®), dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée en Europe respectivement en 2016, 2019, 2020 et 2021, ne sont pas traités dans ce rapport compte tenu de la récente commercialisation et par conséquent de l'absence de données publiées.

Groupe de travail

Des premiers résultats issus de metaPreg ont été présentés et discutés lors des [comités scientifiques permanents \(CSP\) « Reproduction, grossesse et allaitement »](#) des 22 juin et 7 décembre 2021. Le présent rapport a été discuté lors du CSP « Reproduction, grossesse et allaitement » du 11 octobre 2022 et de la séance exceptionnelle qui s'est tenue le 27 octobre 2022. Une relecture du présent rapport a été effectuée avec les membres du CSP RGA en novembre 2022.



RÉSULTATS

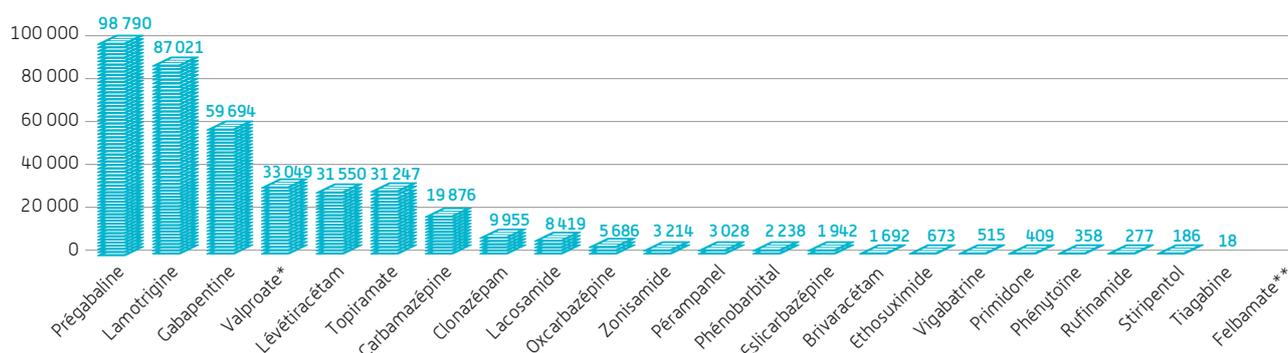
- ◆ Exposition des femmes en âge de procréer14
- ◆ Données relatives aux risques malformatif et neurodéveloppemental.....14

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

Les données d'exposition aux antiépileptiques toutes indications confondues chez les femmes en âge de procréer (15-49 ans) ont été extraites du Système national des données de santé (SNDS). Cette base de données contient les données individuelles de remboursements de soins effectués en ville et en établissements de santé privés des bénéficiaires

des principaux grands régimes de l'assurance maladie à l'échelle nationale française. Le nombre de patientes en âge de procréer (15-49 ans) ayant eu au moins une délivrance au cours de l'année 2021 est représenté sur la figure 3. L'évolution temporelle de ces données d'exposition, sur la période 2006-2022, est rapportée en [annexe 1](#).

FIGURE 3 : NOMBRE DE PATIENTES EN ÂGE DE PROCRÉER (15-49 ANS) AYANT EU AU MOINS UNE DÉLIVRANCE EN 2022 D'UN ANTIÉPILEPTIQUE TOUTES INDICATIONS CONFONDUES



* Valproate : données concernant l'acide valproïque et valpromide et divalproate. ** Felbamate : données non communiquées, en rétrocession hospitalière.

Données relatives aux risques malformatif et neurodéveloppemental

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

- ◆ **Risque malformatif**: suivant l'antiépileptique considéré, les données disponibles vont de quasiment inexistantes (environ 10 grossesses exposées au 1^{er} trimestre avec suivi prospectif documenté) à très nombreuses (> 5 000 grossesses exposées au 1^{er} trimestre avec suivi prospectif documenté). Parmi les antiépileptiques pour lesquels des données sont disponibles, le niveau de risque identifié à ce jour peut être hiérarchisé [risque avéré; risque potentiel ou absence de signal identifié].
- ◆ **Risque neurodéveloppemental**: d'une façon générale, les données disponibles sont moins nombreuses que pour le risque malformatif. Ainsi, en l'état actuel des connaissances et pour certains antiépileptiques, les données sont trop limitées pour permettre une conclusion adaptée. Parmi les antiépileptiques pour lesquels des données sont disponibles, le niveau de risque identifié à ce jour peut être hiérarchisé (« ne suggèrent pas une augmentation du risque »; « insuffisantes pour évaluer le risque »; « suggèrent un risque »; « présentent une augmentation du risque »).

Une vue d'ensemble des données disponibles à ce jour est présentée dans les tableaux 1 et 2. Pour chacune des substances évaluées, une mise à jour à partir des données issues de la méta-analyse réalisée par metaPreg est rapportée en [annexe 2](#).

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES TAUX DE MALFORMATIONS OBSERVÉS POUR LES ANTIÉPILEPTIQUES DANS LES REGISTRES ET LES MÉTA-ANALYSES (1/3)

Seules les données issues des 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.

	FRÉQUENCE GLOBALE OU HAZARD RATIO OU ODDS RATIO DU RISQUE DE MALFORMATIONS : [IC 95 %] [n/N] ⁽¹⁾⁽²⁾					
	Valproate	Carbamazépine	Lamotrigine	Phénytoïne	Phénobarbital	Lévétiracétam
Registres antiépileptiques et grossesse						
EURAP [TOMSON <i>et al.</i> , 2018] [bibliographie 8] - International (42 pays)	10,3 % [8,8;12,0] (142/1 381)	5,5 % [4,5;6,6] (107/1 957)	2,9 % [2,3;3,7] (74/2 517)	6,4 % [2,8;12,2] (8/125)	6,5 % [4,2;9,9] (19/294)	2,8 % [1,7;4,5] (17/599)
NAAED [bibliographie 9] - Nord-Américain	9,2 % [6,5;13,0] (31/336)	2,8 % [1,9;3,9] (31/1 122)	1,9 % [1,4;2,6] (44/2 333)	2,8 % [1,5;5,0] (14/423)	6,0 % [3,3;10,5] (12/200)	1,9 % [1,2;2,9] (22/1 179)
UKEPR [CAMPBELL <i>et al.</i> , 2014; MORROW <i>et al.</i> , 2006] [bibliographies 10 et 11] - Royaume-Uni et Irlande	6,7 % [5,5;8,3] (82/1 220)	2,6 % [1,9;3,5] (43/1 657)	2,3 % [1,8;3,1] (49/2 098)	3,7 % [1,3;10,2] (3/82)	/	/ [0,0;14,9] (0/22)
Registre australien [VAJDA <i>et al.</i> , 2014 et 2016] [bibliographies 12 et 13]	13,6 % (43/290)	5,88 % (24/409)	4,93 % (20/406)	2,3 % (1/44)	0 % (0/4) ⁽²⁾	3,60 % (5/139)
Registres populationnels						
Registre norvégien des naissances [VEIBY <i>et al.</i> , 2014] [bibliographie 14]	6,3 % (21/333)	2,9 % (20/685)	3,4 % (28/833)	0 % ⁽³⁾ (0/37) ⁽³⁾	7,4 % (2/27)	1,7 % (2/118)
Registre finlandais des naissances [ARTAMA <i>et al.</i> , 2005] [bibliographie 15] (Malformations mineures et majeures)	10,6 % (28/263)	2,7 % (22/805)	/	2,6 % (1/38)	/	/
Registre suédois des naissances [KÄLLÉN <i>et al.</i> , 2013] [bibliographie 16]	8,9 % (62/697)	3,8 % (58/1 511)	3,4 % (37/1 084)	8,6 % (12/140)	11,8 % (2/17)	1,8 % (1/57)
Registre danois des naissances [MOLGAARD-NIELSEN <i>et al.</i> , 2011] [bibliographie 17]	/	/	3,7 % ⁽⁴⁾ (38/1 019) ⁽³⁾	/	/	0 % ⁽³⁾ (0/58) ⁽³⁾
Registre médical islandais des naissances [OLAFSSON <i>et al.</i> , 1998] [bibliographie 18]	4,5 % ⁽³⁾ (2/44) ⁽³⁾	1,2 % ⁽³⁾ (1/84) ⁽³⁾	/	7,7 % ⁽³⁾ (7/91) ⁽³⁾	8,7 % ⁽³⁾ (8/92) ⁽³⁾	/
Données françaises de l'assurance maladie [ANSM/CNAM, 2017] [bibliographie 19]	4,44 % (41/924)	1,23 % (6/467)	1,36 % (40/2 950)	/	2,5 % (2/80)	1,01 % (6/594)
Méta-analyses						
SAMRÉN <i>et al.</i> , 1997 [bibliographie 20] (Prospectives)	9 % (16/184)	8 % (22/280)	/	6 % (9/141)	10 % (5/48)	/
MEADOR <i>et al.</i> , 2008 (Malformations mineures et majeures) [bibliographie 21]	10,73 % [8,16;13,29] (np/2 097)	4,62 % [3,48;5,76] (np/4 411)	/	7,36 % [3,60;11,11] (np/1 198)	4,91 % [3,22;6,59] (np/945)	/
WESTON <i>et al.</i> , 2016 [bibliographie 6] - 31 études	10,93 % [8,9;13,13] (np/2 565)	4,93 % [3,84;6,16] (np/4 666)	2,31 % [1,87;2,78] (np/4 195)	6,26 % [4,37;8,47] (np/1 279)	7,10 % [5,36;9,08] (np/709)	1,77 % [0,98;2,79] (np/817)
VERONIKI <i>et al.</i> , 2017 [bibliographie 7] Hazard Ratio - 96 études	2,93 [2,36;3,69]	1,37 [1,10;1,71]	0,96 [0,72;1,25]	1,67 [1,30;2,17]	1,83 [1,35;2,47]	0,72 [0,43;1,16]
META _{PREG} (extraction juin 2022) Odds Ratio - T1	3,11 [2,43;3,69] (N = 5 663)	1,55 [1,28;1,88] (N = 9 979)	1,19 [0,97;1,44] (N = 7 562)	1,69 [1,18;2,41] (N = 1 341)	2,58 [1,87;3,56] (N = 1 049)	1,11 [0,79;1,56] (N = 2 427)

1. n : nombre de cas / N : nombre d'exposés. 2. Phénobarbitone et primidone. 3. Mono et polythérapie. 4. Non mentionné par les auteurs, retrouvé à partir des données fournies dans la publication.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES TAUX DE MALFORMATIONS OBSERVÉS POUR LES ANTIÉPILEPTIQUES DANS LES REGISTRES ET LES MÉTA-ANALYSES (2/3)

Seules les données issues des 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.

	FRÉQUENCE GLOBALE OU HAZARD RATIO OU ODDS RATIO DU RISQUE DE MALFORMATIONS : [IC 95 %] (n/N) ⁽¹⁾				
	Oxcarbazépine	Topiramate	Gabapentine	Prégabaline	Éthosuximide
Registres antiépileptiques et grossesse					
EURAP [TOMSON <i>et al.</i> , 2018] [bibliographie 8] - International (42 pays)	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)
NAAED (bibliographie 9) - Nord-Américain	1,6 % [0,6; 4,0] (5/304)	4,8 % [3,1; 7,1] (24/508)	1,2 % [0,31; 3,7] (3/251)	/	/
UKEPR [CAMPBELL <i>et al.</i> , 2014; MORROW <i>et al.</i> , 2006] [bibliographies 10 et 11] - Royaume-Uni et Irlande	/	7,1 % [2,0; 22,6] (2/28)	3,2 % [0,6; 16,2] (1/31)	/	/ (0/12)
Registre australien [VAJDA <i>et al.</i> , 2014 et 2016] [bibliographies 12, 13]	5,3 % (1/19)	1,89 % (1/53)	/ (0/14)	/	/ (0/5)
Registres populationnels					
Registre norvégien des naissances [VEIBY <i>et al.</i> , 2014] [bibliographie 14]	1,8 % (1/57)	4,2 % (2/48)	/ (0/39) ⁽²⁾	3,3 % (1/30)	/
Registre finlandais des naissances [ARTAMA <i>et al.</i> , 2005] [bibliographie 15] (Malformations mineures et majeures)	1,0 % (1/99)	/	/	/	/
Registre suédois des naissances [KÄLLEN <i>et al.</i> , 2013] [bibliographie 16]	10,0 % (10/40)	8,2 % ⁽³⁾ (4/49)	1,7 % (2/119)	/	8,3 % (1/12)
Registre danois des naissances [MOLGAARD-NIELSEN <i>et al.</i> , 2011] [bibliographie 17]	2,8 % ⁽²⁾ (11/393) ⁽²⁾	4,6 % ⁽²⁾ (5/108) ⁽²⁾	1,7 % ⁽²⁾ (1/59) ⁽²⁾	/	/
Registre médical islandais des naissances [OLAFSSON <i>et al.</i> , 1998] [bibliographie 18]	/	/	/	/	/
Données françaises de l'assurance maladie [ANSM/CNAM, 2017] [bibliographie 19]	0,71 % (1/140)	2,3 % (12/521)	0,54 % (2/372)	1,48 % (25/1 691)	/
Méta-analyses					
SAMRÉN <i>et al.</i> , 1997 [bibliographie 20] (Prospectives)	/	/	/	/	8 % (1/13)
MEADOR <i>et al.</i> , 2008 (Malformations mineures et majeures) [bibliographie 21]	/	/	/	/	/
WESTON <i>et al.</i> , 2016 [bibliographie 6] - 31 études	2,39 % [0,85; 4,68] (np/238)	4,28 % [2,65; 6,29] (np/473)	1,47 % [0,26; 3,64] (np/145)	/	/
VERONIKI <i>et al.</i> , 2017 [bibliographie 7] Hazard Ratio - 96 études	1,32 [0,72; 2,29]	1,90 [1,17; 2,97]	1,00 [1,47; 1,89]	/	3,04 [1,23; 7,07]
METAPREG (extraction juin 2022) Odds Ratio - T1	1,69 [1,09; 2,62] (N = 854)	2,25 [1,46; 3,47] (N = 901)	1,5 [0,7; 3,1] (N = 454)	1,04 [0,5; 2,16] (N = 686)	3,05 [1,12; 8,33] (N = 58)

1. n : nombre de cas / N : nombre d'exposés. 2. Mono et polythérapie. 3. KÄLLEN *et al.*, 2013 rapporte 6 malformations dont 2 malformations ne rentrent pas dans le cadre de définition des malformations majeures non génétiques. Par conséquent, seules 4 malformations sont prises en compte dans ce tableau.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES TAUX DE MALFORMATIONS OBSERVÉS POUR LES ANTIÉPILEPTIQUES DANS LES REGISTRES ET LES MÉTA-ANALYSES (3/3)

Seules les données issues des 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.

	FRÉQUENCE GLOBALE OU HAZARD RATIO OU ODDS RATIO DU RISQUE DE MALFORMATIONS : [IC 95 %] (n/N) ⁽¹⁾				
	Vigabatrine	Felbamate	Zonisamide	Contrôles	
				Non épileptique	Épileptique non traité
Registres antiépileptiques et grossesse					
EURAP [TOMSON <i>et al.</i> , 2018] [bibliographie 8]- International [42 pays]	/ [0/4]	/ [0/3]	/ [0/9]	/	/
NAAED [bibliographie 9] - Nord-Américain		/	1,5 % [0,4; 4,6] [3/205]	1,0 % [12/1 201]	/
UKEPR [CAMPBELL <i>et al.</i> , 2014; MORROW <i>et al.</i> , 2006] [bibliographies 10 et 11] - Royaume-Uni et Irlande	/ [0/6]	/	/	/	2,4 % [1,4; 4,1] [13/541]
Registre australien [VAJDA <i>et al.</i> , 2014 et 2016] [bibliographies 12, 13]	/ [0/1]	/	/	/	2,19 % [4/183]
Registres populationnels					
Registre norvégien des naissances [VEIBY <i>et al.</i> , 2014] [bibliographie 14]	/ [0/14] ⁽²⁾	/	/	2,9 % [22 371/ 771 412] ⁽³⁾	2,8 % [106/3 773] ⁽³⁾
Registre finlandais des naissances [ARTAMA <i>et al.</i> , 2005] [bibliographie 15] [Malformations mineures et majeures]	/	/	/	/	2,8 % [26/939]
Registre suédois des naissances [KÄLLÉN <i>et al.</i> , 2013] [bibliographie 16]	/ [0/3]	/	33 % [1/3]	3,1 % [49 499/ 1 575 847]	/
Registre danois des naissances [MOLGAARD-NIELSEN <i>et al.</i> , 2011] [bibliographie 17]	/	/	/	2,4 % [19 911/ 836 263]	/
Registre médical islandais des naissances [OLAFSSON <i>et al.</i> , 1998] [bibliographie 18]	/	/	/	2,2 %	4,8 % [2/42]
Données françaises de l'assurance maladie [ANSM/CNAM, 2017] [bibliographie 19]	/	/	/	0,99 % [18620/ 1 883 556]	/
Méta-analyses					
SAMRÉN <i>et al.</i> , 1997 [bibliographie 20] (Prospectives)	/	/	/	8 % [12/158]	/
MEADOR <i>et al.</i> , 2008 [Malformations mineures et majeures] [bibliographie 21]	/	/	/	3,27 % [1,37; 5,17] [4 487/108 084]	
WESTON <i>et al.</i> , 2016 [bibliographie 6] - 31 études	/	/	0,28 % [0,25; 2,39] (np/90)	/	/
VERONIKI <i>et al.</i> , 2017 [bibliographie 7] Hazard Ratio - 96 études	2,27 [0,49; 7,93]	/	/	NA	NA
METAPREG (extraction juin 2022) Odds Ratio - T1	/ [0/20]	/ [0/3]	2,23 [0,81; 6,18] (N = 230)	NA	NA

1. n : nombre de cas / N : nombre d'exposés. 2. Mono et polythérapie. 3. Non mentionné par les auteurs, retrouvé à partir des données fournies dans la publication.

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

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES PRINCIPALES ÉTUDES PORTANT SUR DES DIAGNOSTICS CLINIQUES DE TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX POUR LES ANTIÉPILEPTIQUES DANS LES REGISTRES ET LES MÉTA-ANALYSES (1/4)

			Hazard Ratio ou Odds Ratio du risque de troubles neurodéveloppementaux [IC à 95 %] ; [n/N] ⁽¹⁾		
			Valproate	Carbamazépine	
Registres ou bases de données populationnelles. Antiépileptiques en monothérapie					
Registre SCAN-AED Hazard Ratio ajusté HR (BJØRK <i>et al.</i> , 2022) Enfants > 6 ans [bibliographie 22]	Critères analysés Trouble du spectre de l'autisme	Comparateur Enfants de femme avec épilepsie	2,40 [1,73 ; 3,30] (67/1 884)	0,94 [0,60 ; 1,46] (26/2 609)	
		Enfants de la population générale	3,44 [2,77 ; 4,28] (82/2 421)	1,36 [1,00 ; 1,85] (41/3 256)	
	Déficience intellectuelle	Enfants de femme avec épilepsie	2,50 [1,70 ; 3,69] (56/1 884)	0,83 [0,49 ; 1,42] (20/2 609)	
		Enfants de la population générale	4,77 [3,73 ; 6,10] (64/2 421)	2,01 [1,45 ; 2,79] (36/3 256)	
	Données (ANSM/CNAM) (COSTE <i>et al.</i> , 2020) Enfants entre 3-6 ans [bibliographie 32]	Trouble du spectre de l'autisme	Enfants de la population générale	4,6 [2,9 ; 7,5] (17/991)	1,7 [0,5 ; 5,2] (3/468)
		Déficience intellectuelle		5,1 [3,1 ; 8,5] (15/991)	1,6 [0,4 ; 6,6] (2/468)
Christensen 2019 Hazard Ratio ajusté HR Enfants d'âge moyen de 10 ans [bibliographie 84]	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité	Enfants de la population générale	1,52 [1,05 ; 2,19] (38/431)	1,23 [0,84 ; 1,82] (31/423)	
Wiggs 2020 Hazard Ratio ajusté HR [bibliographie 86]	Trouble du spectre de l'autisme	Enfants de femme avec épilepsie	2,30 [1,53 ; 3,47] (36/699)	1,26 [0,88 ; 1,79] (38/1 417)	
	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité		1,74 [1,28 ; 2,38] (54/699)	1,18 [0,91 ; 1,52] (81/1 417)	
Méta-analyses					
MetaPreg Odds Ratio OR (inclu les données de BJØRK <i>et al.</i> , 2022 et COSTE <i>et al.</i> , 2020) [bibliographies 22, 23] Toutes indications confondues	Diagnostic de trouble du spectre de l'autisme		2,92 [2,43 ; 3,51] (N = 3 965)	1,15 [0,92 ; 1,44] (N = 4 272)	
	Déficience intellectuelle⁽²⁾	Enfants âgés de 3-6 ans	5,06 [2,73 ; 9,37] (N = 1 199)	2,75 [1,33 ; 5,68] (N = 684)	
		Enfants âgés de > 6 ans	3,11 [2,21 ; 4,37] (N = 3 169)	1,58 [1,07 ; 2,35] (N = 4 112)	
	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité			2,87 [2,39 ; 3,43] (N = 3 992)	1,29 [1,06 ; 1,57] (N = 776)

IC : intervalle de confiance.

1. n : nombre de cas / N : nombre d'exposés. 2. Troubles du développement cognitif : analyse portant sur toutes les études dont le critère se définit par un QI<85.

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES PRINCIPALES ÉTUDES PORTANT SUR DES DIAGNOSTICS CLINIQUES DE TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX POUR LES ANTIÉPILEPTIQUES DANS LES REGISTRES ET LES MÉTA-ANALYSES (2/4)

			Hazard Ratio ou Odds Ratio du risque de troubles neurodéveloppementaux [IC à 95 %] ; (n/N) ⁽¹⁾	
			Lamotrigine	Phénytoïne
Registres ou bases de données populationnelles. Antiépileptiques en monothérapie				
Registre SCAN-AED <i>Hazard Ratio</i> ajusté HR (BJØRK <i>et al.</i> , 2022) Enfants > 6 ans (bibliographie 22)	Critères analysés Trouble du spectre de l'autisme	Comparateur Enfants de femme avec épilepsie	0,81 [0,59; 1,11] (49/5 073)	/
		Enfants de la population générale	1,13 [0,91; 1,40] (82/7 950)	/
	Déficience intellectuelle	Enfants de femme avec épilepsie	0,73 [0,46; 1,16] (21/5 073)	/
		Enfants de la population générale	1,34 [0,92; 1,95] (27/7 950)	/
Données (ANSM/CNAM) (COSTE <i>et al.</i> , 2020) Enfants entre 3-6 ans (bibliographie 32)	Trouble du spectre de l'autisme	Enfants de la population générale	1,3 [0,7; 2,4] (10/2 813)	/
	Déficience intellectuelle		2,4 [1,4; 4,0] (15/2 813)	/
Christensen 2019 <i>Hazard Ratio</i> ajusté HR Enfants d'âge moyen de 10 ans (bibliographie 84)	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité		0,84 [0,59; 1,19] (41/1 383)	/
Wiggs 2020 <i>Hazard Ratio</i> ajusté HR (bibliographie 86)	Trouble du spectre de l'autisme	Enfants de femme avec épilepsie	0,86 [0,50; 1,48] (18/996)	/
	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité		1,01 [0,67; 1,53] (28/996)	/
Méta-analyses				
MetaPreg <i>Odds Ratio</i> OR (inclu les données de BJØRK <i>et al.</i> , 2022 et COSTE <i>et al.</i> , 2020) (bibliographies 22, 23) Toutes indications confondues	Diagnostic de trouble du spectre de l'autisme		1,11 [0,79; 1,58] (N = 11 599)	/
	Déficience intellectuelle⁽²⁾	Enfants âgés de 3-6 ans	2,53 [1,15; 5,56] (N = 2 892)	/
		Enfants âgés de > 6 ans	0,77 [0,48; 1,24] (N = 9 446)	1,11 [0,52; 2,36] (N = 124)
	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité			1,22 [0,83; 1,79] (N = 1 617)

IC : intervalle de confiance.

1. n : nombre de cas / N : nombre d'exposés. 2. Troubles du développement cognitif : analyse portant sur toutes les études dont le critère se définit par un QI<85.

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES PRINCIPALES ÉTUDES PORTANT SUR DES DIAGNOSTICS CLINIQUES DE TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX POUR LES ANTIÉPILEPTIQUES DANS LES REGISTRES ET LES MÉTA-ANALYSES (3/4)

			Hazard Ratio ou Odds Ratio du risque de troubles neurodéveloppementaux [IC à 95 %] ; [n/N] ⁽¹⁾	
			Phénobarbital	Lévétiracétam
Registres ou bases de données populationnelles. Antiépileptiques en monothérapie				
Registre SCAN-AED Hazard Ratio ajusté HR [BJØRK <i>et al.</i> , 2022] Enfants > 6 ans (bibliographie 22)	Critères analysés Trouble du spectre de l'autisme	Comparateur Enfants de femme avec épilepsie	/ (< 5/45)	1,06 [0,49; 2,30] (7/1004)
		Enfants de la population générale	1,40 [0,58; 3,37] (5/175)	1,59 [0,76; 3,33] (7/1017)
	Déficience intellectuelle	Enfants de femme avec épilepsie	/ (< 5/45)	/ (< 5/1004)
		Enfants de la population générale	/ (< 5/75)	/ (< 5/1017)
Données (ANSM/CNAM) [COSTE <i>et al.</i> , 2020] Enfants entre 3-6 ans (bibliographie 32)	Trouble du spectre de l'autisme	Enfants de la population générale	/ (0/84)	2,5 [0,9; 6,6] (4/621)
	Déficience intellectuelle		3,0 [0,4; 21,4] (1/84)	0,7 [0,1; 4,9] (1/621)
Christensen 2019 Hazard Ratio ajusté HR Enfants d'âge moyen de 10 ans (bibliographie 84)	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité		/	/
Wiggs 2020 Hazard Ratio ajusté HR (bibliographie 86)	Trouble du spectre de l'autisme	Enfants de femme avec épilepsie	/	/
	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité		/	/
Méta-analyses				
MetaPreg Odds Ratio OR (inclu les données de BJØRK <i>et al.</i> , 2022 et COSTE <i>et al.</i> , 2020) (bibliographies 22, 23) Toutes indications confondues	Diagnostic de trouble du spectre de l'autisme		2,36 [1,00; 5,54] (N = 259)	1,83 [0,88; 3,83] (N = 1667)
	Déficience intellectuelle⁽²⁾	Enfants âgés de 3-6 ans	7,18 [1,16; 44,46] (N = 87)	/
		Enfants âgés de > 6 ans	3,84 [2,12; 6,97] (N = 59)/	
	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité			/

IC : intervalle de confiance.

1. n : nombre de cas / N : nombre d'exposés. 2. Troubles du développement cognitif : analyse portant sur toutes les études dont le critère se définit par un QI<85.

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES PRINCIPALES ÉTUDES PORTANT SUR DES DIAGNOSTICS CLINIQUES DE TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX POUR LES ANTIÉPILEPTIQUES DANS LES REGISTRES ET LES MÉTA-ANALYSES (4/4)

			Hazard Ratio ou Odds Ratio du risque de troubles neurodéveloppementaux [IC à 95 %] ; (n/N) ⁽¹⁾
			Oxcarbazépine
Registres ou bases de données populationnelles. Antiépileptiques en monothérapie			
	Critères analysés	Comparateur	
Registre SCAN-AED <i>Hazard Ratio</i> ajusté HR (BJØRK <i>et al.</i> , 2022) Enfants > 6 ans (bibliographie 22)	Trouble du spectre de l'autisme	Enfants de femme avec épilepsie	1,33 [0,83 ; 2,13] (np/1 429)
		Enfants de la population générale	1,88 [1,29 ; 2,73] (27/1 539)
	Déficience intellectuelle	Enfants de femme avec épilepsie	0,87 [0,48 ; 1,58] (np/1 429)
		Enfants de la population générale	1,95 [1,19 ; 3,18] (16/1 539)
Données (ANSM/CNAM) (COSTE <i>et al.</i> , 2020) Enfants entre 3-6 ans (bibliographie 32)	Trouble du spectre de l'autisme	Enfants de la population générale	1,7 [0,2 ; 12,4] (1/143)
	Déficience intellectuelle		
Christensen 2019 <i>Hazard Ratio</i> ajusté HR Enfants d'âge moyen de 10 ans (bibliographie 84)	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité		1,10 [0,72 ; 1,67] (25/372)
Wiggs 2020 <i>Hazard Ratio</i> ajusté HR (bibliographie 86)	Trouble du spectre de l'autisme	Enfants de femme avec épilepsie	/
	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité		/
Méta-analyses			
MetaPreg <i>Odds Ratio</i> OR (inclues les données de BJØRK <i>et al.</i> , 2022 et COSTE <i>et al.</i> , 2020) (bibliographies 22, 23) Toutes indications confondues	Diagnostic de trouble du spectre de l'autisme		1,50 [1,02 ; 2,23] (N = 1 897)
	Déficience intellectuelle⁽²⁾	Enfants âgés de 3-6 ans	/
		Enfants âgés de > 6 ans	1,80 [0,44 ; 7,44] (N = 1 801)
	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité		

IC : intervalle de confiance.

1. n : nombre de cas / N : nombre d'exposés. 2. Troubles du développement cognitif : analyse portant sur toutes les études dont le critère se définit par un QI<85.

TABLEAU 3 : TABLEAU COMPARATIF DES RISQUES MALFORMATIFS ET NEURODÉVELOPPEMENTAUX APRÈS EXPOSITION *IN UTERO* AUX ANTIÉPILEPTIQUES (1/2)

	Risque malformatif				Diminution efficacité contraception hormonale	Risque neurodéveloppemental	Autres facteurs de risque identifiés
	Tératogénicité chez l'animal	↗ de la fréquence globale de malformations majeures ⁽¹⁾	Type de malformations les plus surreprésentées	Relation dose-effet		Résultats / Conclusions	
Valproate	Oui	x 4-5	Anomalie de fermeture du tube neural, fentes orales, hypospadias, cardiaques, dysmorphie faciale, craniosténoses, rénales et urogénitales, membres, syndromes polymalformatifs, malformations de l'oreille et/ou du nez, oculaires (+ prématurité, petit poids à la naissance).	Oui	Non	30 à 40 % des enfants exposés <i>in utero</i> présentent un TND : <ul style="list-style-type: none"> ♦ TDAH ♦ TSA ♦ retard dans l'apprentissage de la marche et de la parole ♦ QI inférieur à celui d'autres enfants du même âge ♦ difficultés de langage ♦ troubles de la mémoire 	Exposition importante.
Topiramate	Oui	x 3	Fentes orofaciales, hypospadias, microcéphalie (+ diminution du poids de naissance, retard de croissance par rapport à l'âge gestationnel).	Les données vont dans le sens d'une relation dose-effet, mais celle-ci reste à confirmer.	Oui	Les données suggèrent une augmentation de TND et notamment du risque de TSA et de déficit intellectuel. Les données suggèrent également un sur-risque de trouble/retard de langage.	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Exposition importante et en ↗. ♦ Surreprésentation des femmes. ♦ Hors AMM.
Carbamazépine	Oui	Jusqu'à x 3	Anomalie de fermeture du tube neural, cardiaques, fentes orales, hypospadias, dysmorphie faciale, microcéphalie, anomalie des extrémités (dont hypoplasie des doigts).	Les données vont dans le sens d'une relation dose-effet.	Oui	Risque de troubles du neurodéveloppement dont la caractérisation ne peut être définie à ce jour.	Exposition importante.
Phénobarbital/ Primidone	Oui	x 3	Cardiaques, fentes orales, hypospadias, dysmorphie faciale, anomalie des extrémités (dont hypoplasie des doigts), microcéphalie.	Relation dose-effet suggérée mais celle-ci reste à confirmer.	Oui	Données insuffisantes pour évaluer le risque. Des études complémentaires restent nécessaires pour confirmer ou infirmer les conclusions.	
Phénytoïne/ (fos) phénytoïne	Oui	x 2-3	Cardiaques, fentes orales, hypospadias, dysmorphie faciale, anomalie des extrémités (dont hypoplasie des doigts), microcéphalie.	Absence de données.	Oui	Données insuffisantes pour évaluer le risque. Des études complémentaires restent nécessaires pour confirmer ou infirmer les conclusions.	
Prégabaline	Oui	x 1,5	Sur-risque évoqué de malformations du système nerveux central, de craniosténose, coarctation de l'aorte.	Absence de données.	Non	Données insuffisantes pour évaluer le risque. Des études complémentaires restent nécessaires pour confirmer ou infirmer les conclusions.	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Exposition très importante et en ↗. ♦ Hors AMM.
Oxcarbazépine	Oui	Données disponibles (~ 850 grossesses) : risque malformatif non exclu et à considérer ; études complémentaires nécessaires.		Absence de données.	Oui		
Gabapentine	Oui	Données limitées (~ 250 grossesses) : insuffisantes pour pouvoir conclure. [Rénale ?]		Absence de données.	Non		<ul style="list-style-type: none"> ♦ Exposition importante. ♦ Hors AMM.
Zonisamide	Oui	Données insuffisantes pour conclure mais profil de risque spécifique à considérer : retard de croissance par rapport à l'âge gestationnel.		Absence de données.	Non	Absence de données suffisantes : pas de conclusion possible.	Hors AMM.
Vigabatrine	Oui	Données insuffisantes pour conclure mais profil de risque spécifique à considérer : anomalies du champ visuel.		Absence de données.	Pas d'étude		
Felbamate	Non	Données insuffisantes pour conclure mais profil de risque spécifique à considérer : hématoxicité / hépatotoxicité.		Absence de données.	Oui		

1. Augmentation par rapport à la fréquence observée en population générale [qui est de 2-3%].

TABEAU 3 : TABLEAU COMPARATIF DES RISQUES MALFORMATIFS ET NEURODÉVELOPPEMENTAUX APRÈS EXPOSITION *IN UTERO* AUX ANTIÉPILEPTIQUES (2/2)

	Risque malformatif				Diminution efficacité contraception hormonale	Risque neurodéveloppemental Résultats / Conclusions	Autres facteurs de risque identifiés
	Térato-génicité chez l'animal	↗ de la fréquence globale de malformations majeures ⁽¹⁾	Type de malformations les plus surreprésentées	Relation dose-effet			
Lévétiracétam	Oui	Les données issues des principales études de méthodologie correcte (~ 2 000 grossesses) ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle de risque global de malformations majeures.	Non applicable.	Absence de données.	Non	Les données ne suggèrent pas une augmentation du risque global des troubles neuro-développementaux.	Exposition importante.
Lamotrigine	Non	Les données disponibles (> 10 000 grossesses) ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle du risque global de malformations majeures.	Non applicable.	Relation dose-effet rapportée dans une étude mais pas retrouvée dans 3 autres études de même ampleur.	Non exclue.	Les données ne suggèrent pas une augmentation du risque global des troubles neuro-développementaux.	Exposition importante.
Pérampanel	Non	Données insuffisantes : risque malformatif indéterminé.	Absence de données.	Oui	Absence de données suffisantes : pas de conclusion possible.		
Lacosamide	Insuffisantes			Non			
Rétigabine	Non			Non			
Eslicarbazépine	Oui			Oui			
Ethosuximide	Oui			Pas d'étude			
Rufinamide	Non			Oui			
Tiagabine	Oui			Non			

1. Augmentation par rapport à la fréquence observée en population générale (qui est de 2-3%).

CONCLUSIONS

◆ Risques malformatif et neurodéveloppemental	25
◆ Risque néonatal.....	25
◆ Risque de récurrence.....	25
◆ Mono versus polythérapie antiépileptique	25
◆ Prise en charge.....	26
Suivi général.....	26
Étape pré-conceptionnelle	26
Suivi de grossesse renforcé.....	26
Suivi en <i>post-partum</i> immédiat	26
Suivi postnatal.....	26
◆ Risques liés à l'arrêt brutal d'un traitement	26
◆ Utilisations non conformes	26
◆ Nécessité de suivre et d'obtenir des données	27
Déclaration au système de pharmacovigilance	27

Risques malformatif et neurodéveloppemental

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

- ◆ varie en fonction des antiépileptiques considérés et des types de troubles étudiés :
 - pour certaines substances, les données sont absentes ou limitées, ne signifiant pas une absence de risques mais une absence de connaissances, ce qui ne permet aucune conclusion et impose la prudence ainsi qu'un suivi régulier des données ;
 - quel que soit l'antiépileptique considéré, les données relatives aux troubles neurodéveloppementaux sont moins nombreuses que celles concernant le risque malformatif et, pour la majorité, elles sont trop limitées pour permettre une conclusion (en dehors du risque avéré et élevé concernant le valproate et le topiramate) ;
- ◆ montrent que le niveau de risque diffère selon les antiépileptiques. De ce fait, parmi les antiépileptiques pour lesquels l'expérience clinique chez la femme enceinte est la plus importante, le niveau de risque peut être hiérarchisé ;
- ◆ sont en constante évolution, nécessitant une mise à jour régulière des évaluations à l'aune de l'avancée des connaissances.

Risque néonatal

Tel qu'indiqué dans la partie « [Méthodes](#) », ce risque n'a pas été réévalué dans le cadre du présent travail. Néanmoins, il est rappelé la possibilité, selon les antiépileptiques considérés, de survenue de troubles néonataux, tels que :

- ◆ des troubles liés à l'imprégnation et/ou au sevrage, ainsi que les effets liés à la toxicité du médicament ;
- ◆ un syndrome hémorragique et la nécessité d'une prévention par la vitamine K ;
- ◆ une perturbation phosphocalcique/minéralisation osseuse (pouvant nécessiter une supplémentation en vitamine D).

Risque de récurrence

L'utilisation de certains antiépileptiques est associée à un risque accru de malformations congénitales et/ou de troubles neurodéveloppementaux. Des études portant sur les antiépileptiques « en général » [sans distinction de l'antiépileptique utilisé] ont rapporté un risque de récurrence, à savoir que chez une femme enceinte traitée par antiépileptique, le risque d'avoir un autre enfant atteint d'un trouble neurodéveloppemental est supérieur lorsqu'un précédent enfant de la fratrie est déjà atteint. Ce risque « global » était de l'ordre de 39 à 55 % selon ces études [bibliographies 24, 25].

De même, des études récentes ont confirmé que la présence dans la fratrie d'un (ou de plusieurs) enfant(s) atteint(s) de malformations après exposition *in utero* à un antiépileptique est un facteur de risque de récurrence [bibliographies 10, 14, 26]. 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).

Mono versus polythérapie antiépileptique

Une polythérapie avec plusieurs antiépileptiques peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie. Le risque lié à la polythérapie varie en fonction des antiépileptiques co-administrés et est plus important avec le valproate et le topiramate [bibliographies 13, 21, 27]. À noter qu'au vu du nombre considérable de combinaisons d'antiépileptiques possibles, l'évaluation du risque de chacune des combinaisons n'est pas possible [bibliographie 28].

Prise en charge

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

SUIVI GÉNÉRAL

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

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

ÉTAPE PRÉ-CONCEPTIONNELLE

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

- ◆ Une visite pré-conceptionnelle et la transmission de l'information entre les différents acteurs du réseau intervenant dans la prise en charge de la grossesse.
- ◆ Une information éclairée de la patiente et de son conjoint.
- ◆ Une supplémentation en acide folique avant la conception et en début de grossesse. Le bénéfice de cette supplémentation n'étant pas établi pour prévenir le risque de malformations liées aux antiépileptiques tératogènes, le suivi pré et postnatal sera identique que la patiente en ait reçu ou non.
- ◆ Une réévaluation attentive du traitement antiépileptique en place par un spécialiste et en pluridisciplinarité si nécessaire tout en maintenant l'équilibre de la pathologie. Cette étape a pour but de juger de l'intérêt même du traitement et de considérer les alternatives possibles. Lorsqu'un traitement s'avère nécessaire au cours de la grossesse, il convient de :
 - **informer** : expliquer à la patiente et à son conjoint le choix du traitement, les bénéfices attendus et les potentiels risques pour l'enfant à naître ;

- **modifier** : porter le choix sur le traitement le plus adapté pour la prise en charge de la pathologie et qui soulève le moins d'inquiétude pour l'enfant à naître ;
- **adapter** : utiliser la dose minimale efficace (en s'appuyant, quand cela est possible, sur les concentrations plasmatiques, avec un dosage de référence avant la grossesse ou en tout début de grossesse) ;
- **surveiller** : mettre en place un suivi pluridisciplinaire renforcé, en période prénatale, néonatale et/ou postnatale.

SUIVI DE GROSSESSE RENFORCÉ

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

SUIVI EN POST-PARTUM IMMÉDIAT

La prise en charge du nouveau-né doit tenir compte de la survenue possible de troubles néonataux.

Réadaptation, si nécessaire, du traitement modifié au cours de la grossesse (notamment de la posologie).

SUIVI POSTNATAL

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

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

Risques liés à l'arrêt brutal d'un traitement

Les femmes en âge de procréer traitées par antiépileptiques ne doivent en aucun cas interrompre ou modifier leur traitement sans l'avis de leur prescripteur. En particulier, dans le cadre de l'épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit absolument être évité car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves, voire fatales.

Utilisations non conformes

Face à ces risques et devant la mise en évidence de l'utilisation de certains antiépileptiques dans des indications thérapeutiques non conformes à l'AMM et dont le rapport bénéfice/risque n'est par conséquent pas connu, il est rappelé aux professionnels de santé et aux patientes la nécessité d'exclure toute utilisation d'antiépileptique dans des indications et/ou conditions non validées par l'AMM.

Nécessité de suivre et d'obtenir des données

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

DÉCLARATION AU SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE

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

- ◆ Les cas de patientes enceintes exposées à ces médicaments, dès le diagnostic de la grossesse afin d'en assurer le suivi prospectif. Leur enregistrement dans les bases de données spécifiques des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) contribue à enrichir les données et ainsi à améliorer l'évaluation du risque des médicaments au cours de la grossesse.
- ◆ Les cas d'effets indésirables affectant le fœtus ou le nouveau-né (malformation, effet fœtotoxique, effet néonatal ou effet à long terme) suspectés d'être dus à un médicament. L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent les déclarer au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.



Pour plus d'information :

consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable>

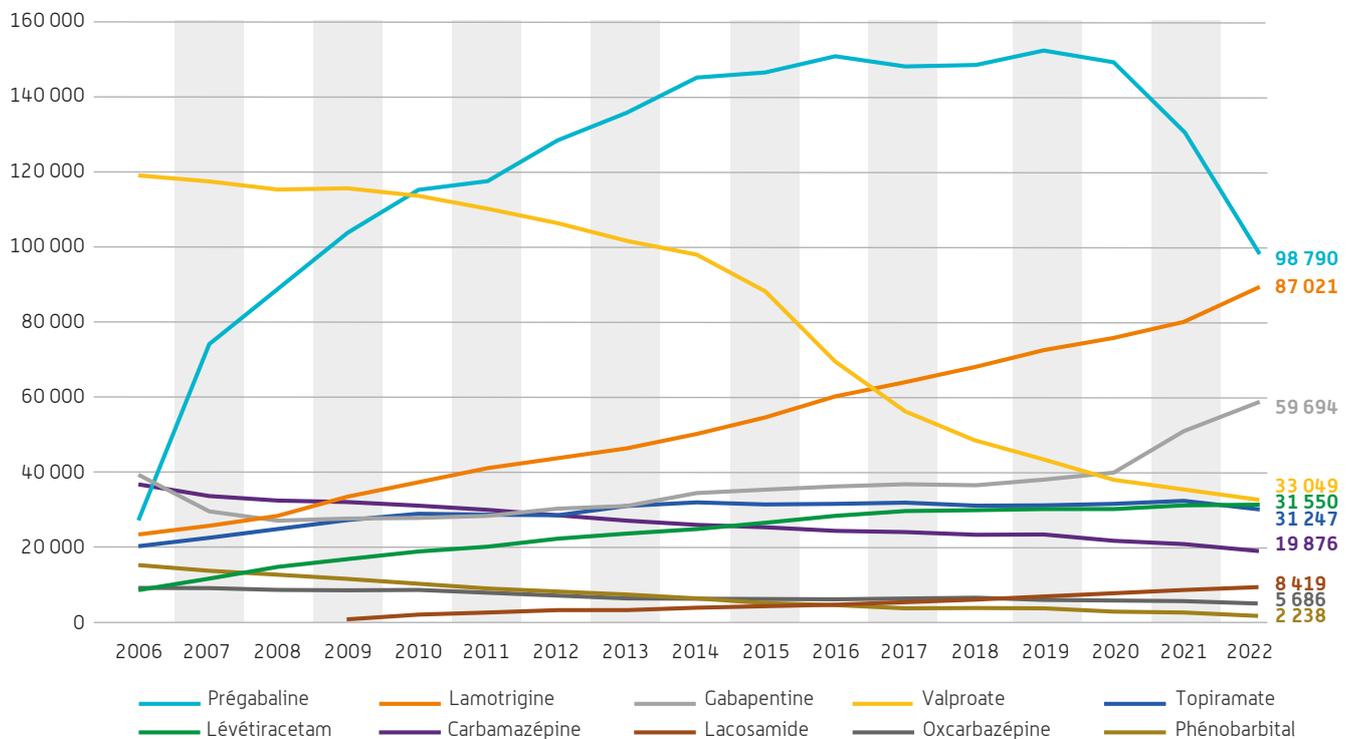


ANNEXE 1

ÉVOLUTION TEMPORELLE (2006-2022) DU NOMBRE ANNUEL DE PATIENTES EN ÂGE DE PROCRÉER (15-49 ANS) AYANT EU AU MOINS UNE DÉLIVRANCE D'ANTIÉPILEPTIQUE

Sur la période 2006-2022, le nombre annuel de femmes en âge de procréer (15-49 ans) ayant eu, en France, au moins une délivrance d'antiépileptique toutes indications confondues au cours de l'année est rapporté ci-après :

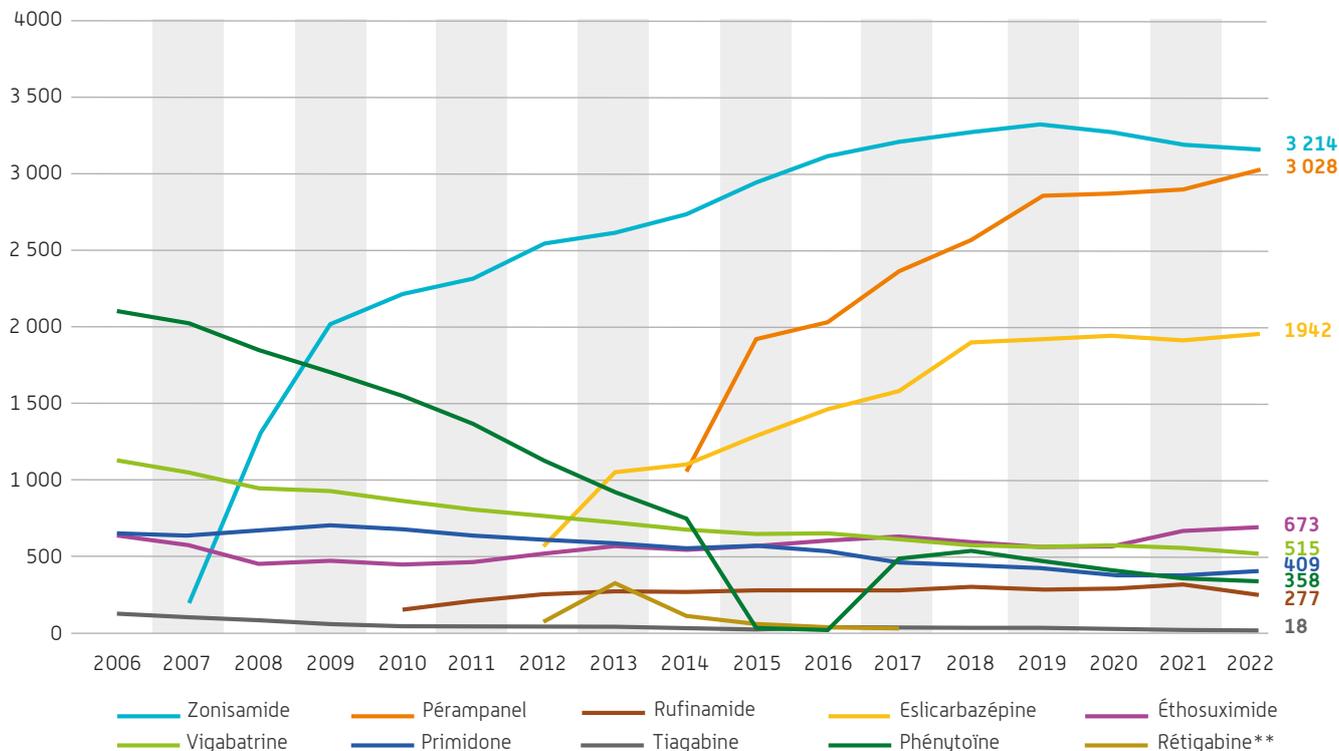
**NOMBRE DE FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER (15-49 ANS)
AYANT EU AU MOINS UNE DÉLIVRANCE D'ANTIÉPILEPTIQUE* CHAQUE ANNÉE ENTRE 2006 ET 2022.**



* En regroupant acide valproïque et valpromide en une catégorie « valproate ».

Source: SNDS.

**NOMBRE DE FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER (15-49 ANS)
AYANT EU AU MOINS UNE DÉLIVRANCE D'ANTIÉPILEPTIQUE* CHAQUE ANNÉE ENTRE 2006 ET 2022.**



* En regroupant acide valproïque et valpromide en une catégorie « valproate ».
** Fin de commercialisation en 2017.

Source: SNDS.



ANNEXE 2

SYNTHÈSES FACTUELLES DES DONNÉES DISPONIBLES POUR CHAQUE ANTIÉPILEPTIQUE ÉVALUÉ

Les conclusions de la revue des données disponibles dans le rapport de 2019 concernant le risque malformatif et neurodéveloppemental ont été reprises et enrichies avec les données issues de la revue systématique et de méta-analyse par l'équipe metaPreg.

◆ Carbamazépine	31
◆ Eslicarbazépine	34
◆ Éthosuximide	35
◆ Felbamate	36
◆ Gabapentine	37
◆ Lacosamide	38
◆ Lamotrigine	39
◆ Lévétiracétam	41
◆ Oxcarbazépine	42
◆ Pérampanel	43
◆ Phénobarbital/Primidone	44
◆ Phénytoïne/(fos)phénytoïne	46
◆ Prégabaline	47
◆ Rétigabine	48
◆ Rufinamide	49
◆ Tiagabine	50
◆ Topiramate	51
◆ Valproate	53
◆ Vigabatrine	56
◆ Zonisamide	57

Carbamazépine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Au moins une méthode de contraception efficace (comme un dispositif intra-utérin) ou deux formes de contraception complémentaires, y compris une méthode de contraception de type mécanique (par exemple un préservatif), doivent être utilisées.

RISQUE MALFORMATIF

Fréquence globale de malformation

Le rapport publié en 2019 concluait que la carbamazépine pouvait entraîner une augmentation du risque de malformations majeures, avec une fréquence globale des malformations variable selon les études et pouvant aller jusqu'à 3 fois celle de la population générale.

Les données actualisées des principaux registres portent sur plus de 5 000 grossesses avec une fréquence de survenue des malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine en monothérapie allant de 2,6 % à 5,9 %. D'après une méta-analyse de WESTON *et al.*, 2016 [bibliographie 6], le taux moyen de malformations majeures était 1,5 à 2 fois supérieur à celui des groupes contrôles non exposés, qu'ils soient ou non épileptiques. Dans la méta-analyse de VERONIKI *et al.*, 2017 [bibliographie 7], une augmentation du risque de malformations majeures après exposition prénatale à la carbamazépine a été observée (OR = 1.37; IC 95 % [1,10 ; 1,71]) [tableau 1].

La méta-analyse de metaPreg retrouve une augmentation du risque de malformations majeures (OR = 1,55; IC 95 % [1,28 ; 1,88]; n = 9 979 exposés; 26 études) chez les enfants exposés à la carbamazépine *in utero* [bibliographies 8-10, 14, 16, 20, 25, 29-47]. Cette augmentation est confirmée lorsque l'analyse est dédiée à l'indication épilepsie et quel que soit le groupe de comparaison (population générale, femmes épileptiques traitées par un autre antiépileptique ou non traitées).

Types de malformations

Concernant le type de malformations observé, le rapport publié en 2019 indiquait un sur-risque d'anomalie de fermeture du tube neural (AFTN), et en particulier de spina bifida chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine, par comparaison aux enfants non exposés aux antiépileptiques. Par ailleurs, un sur-risque de malformations cardiaques était décrit par certaines études. Enfin, un sur-risque de fentes orales, d'hypospadias, de dysmorphie faciale, de microcéphalie et d'hypoplasie des ongles après exposition *in utero* à la carbamazépine en monothérapie avait également été discuté.

La méta-analyse de VERONIKI *et al.*, 2017 ne montrait pas d'association entre l'exposition prénatale à la carbamazépine et la survenue de malformations cardiaques, d'hypospadias, de fente labiale/palatine, de pied-bot, de hernie inguinale ou de cryptorchidie.

La méta-analyse de metaPreg indique une augmentation du risque de spina bifida (OR = 2,11; IC 95 % [1,12 ; 3,95] ; n = 2 403 exposés; 8 études) [bibliographies 14, 15, 19, 35, 38, 48-50] et de fente palatine (OR = 5,03; IC 95 % [1,14 ; 22,26] ; n = 584 exposés; 2 études) [bibliographies 19, 35]. En revanche, elle ne retrouve pas d'excès de risque statistiquement significatif pour d'autres types de malformations, notamment cardiovasculaires (n > 9 000 exposés), hypospadias (n > 7 000 exposés), malformations des membres (n > 4 000 exposés).

Relation dose-effet

Les données disponibles vont dans le sens d'une relation dose-effet, avec un risque de malformations particulièrement augmenté pour des doses supérieures ou égales à 700 mg/j [bibliographies 8, 10, 46, 51]. Pour autant, aucune dose sans effet n'a pu être identifiée.

Conclusion sur le risque malformatif

Le suivi d'un nombre très important de femmes enceintes exposées à la carbamazépine en monothérapie au cours du 1^{er} trimestre de grossesse (environ 10 000 issues de grossesses d'après l'analyse de metaPreg) montre que la carbamazépine peut entraîner une augmentation du risque global de malformations majeures pouvant aller jusqu'à 2 à 3 fois celui de la population générale. Dans le cadre de la présente analyse, les malformations sont principalement des anomalies de fermeture du tube neural, notamment le spina bifida, et des fentes orofaciales.

Si l'initiation ou la poursuite du traitement par carbamazépine s'avère nécessaire, ce risque malformatif est à considérer chez une femme en âge de procréer et doit être pris en compte en cas d'exposition au cours de la grossesse.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

Le rapport publié en 2019 concluait que le risque de troubles neurodéveloppementaux (cognitifs et/ou comportementaux) après exposition *in utero* à la carbamazépine ne pouvait être écarté.

En considérant le risque global de troubles du neurodéveloppement et toutes indications confondues, la méta-analyse de metaPreg indique une augmentation statistiquement significative de ce risque après exposition à la carbamazépine pendant la grossesse (OR = 1,45; IC 95 % [1,05; 2,01]; n = 4 121 exposés; 10 études) [bibliographies 22, 23, 35, 48, 52-57]. Un biais d'indication est possible puisque, dans la méta-analyse portant sur les femmes exposées à la carbamazépine uniquement dans l'indication épilepsie, l'association disparaît (OR = 1,07; IC 95 % [0,71; 1,61]; n = 3 006 exposés, 9 études) [bibliographies 22, 35, 48, 52-58].

a) Troubles du développement cognitif et déficit intellectuel

Les données du rapport publié en 2019 concluaient que le risque de troubles cognitifs après exposition *in utero* à la carbamazépine ne pouvait être écarté, avec un impact sur le QI inférieur à celui du valproate.

La méta-analyse de metaPreg a investigué différents critères permettant d'évaluer ces risques. Elle retrouve des résultats contrastés :

◆ Risque de trouble du développement cognitif chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine :

- Chez les enfants de moins de 3 ans : il n'y a pas d'augmentation statistiquement significative du risque lorsque l'analyse est faite avec « toutes les indications confondues » ou dédiée à l'indication épilepsie (OR = 1,67 ; IC 95 % [0,66 ; 4,25] ; n = 282 exposés ; 6 études) [bibliographies 59-64]. L'hétérogénéité entre les études est modérée ($I^2 = 73\%$).
 - Chez les enfants âgés entre 3 et 6 ans : la méta-analyse toutes indications confondues et celle dédiée à l'indication épilepsie suggère une association entre l'exposition prénatale à la carbamazépine et la survenue de troubles cognitifs chez les enfants (OR = 2,7 ; IC 95 % [1,33 ; 5,68] ; n = 684 exposés ; 5 études) ; (OR = 2,74 ; IC 95 % [1,17 ; 6,42] ; n = 392 exposés ; 5 études) [bibliographies 23, 60, 65-67].
 - Chez les enfants de plus de 6 ans : une augmentation statistiquement significative du risque de troubles du développement cognitif est observée chez les enfants exposés *in utero* à cet antiépileptique (OR = 1,58 ; IC 95 % [1,07 ; 2,35] ; n = 4 112 exposés ; 12 études) [bibliographies 22, 52, 58, 60, 68-75]. Cependant, l'hétérogénéité est modérée ($I^2 = 62\%$) et cette association disparaît lorsque l'analyse est dédiée à l'indication « épilepsie » (OR = 1,19 ; IC 95 % [0,84 ; 1,69] ; n = 3 042 exposés ; 11 études) [bibliographies 22, 52, 58, 60, 68, 69, 71-75].
- ◆ Le risque de déficit intellectuel sévère (QI < 70) est significativement augmenté chez les enfants de plus de 6 ans, toutes indications maternelles confondues (OR = 1,91 ; IC 95 % [1,06 ; 3,44] ; n = 3 895 exposés ; 7 études) [bibliographies 22, 35, 58, 60, 70, 71, 74, 75] avec une hétérogénéité modérée ($I^2 = 62\%$). Ces résultats sont essentiellement portés par une étude récente, de grande ampleur et dans laquelle le groupe de comparaison était représenté par la population générale [bibliographie 22]. En revanche, cette même étude ne retrouvait pas de sur-risque lorsque le groupe de comparaison était constitué de femmes épileptiques non traitées. De même, la méta-analyse par metaPreg ne retrouvait pas d'augmentation du risque lorsque la population de comparaison portait sur l'indication épilepsie (OR = 0,85 ; IC 95 % [0,53 ; 1,36] ; n = 2 825 exposés ; 6 études) [bibliographies 22, 58, 60, 71, 74, 75]. Enfin, le risque n'est pas significativement augmenté chez les enfants âgés de 3 à 6 ans (OR = 2,02 ; IC 95 % [0,65 ; 6,23] ; n = 571 exposés ; 3 études) [bibliographies 23, 60, 65], avec cependant un effectif insuffisant pour conclure sur cette tranche d'âge.

b) Retards des acquisitions et apprentissage scolaire

Le rapport publié en 2019 suggérait un retard à l'acquisition chez des enfants d'âge scolaire exposés *in utero* à la carbamazépine.

La méta-analyse par metaPreg indique une augmentation statistiquement significative des risques de :

- ◆ retard des apprentissages scolaires dans les études chez des patientes épileptiques (OR = 1,08 ; IC 95 % [1,00 ; 1,16] ; n = 349 exposés ; 3 études) [bibliographies 48, 76, 77] ;
- ◆ troubles/retard du langage (OR = 1,68 ; IC 95 % [1,15 ; 2,46] ; n = 976 exposés ; 14 études) [bibliographies 23, 52, 60, 63, 66-69, 71, 73, 78-81]. Pour cette analyse, l'hétérogénéité entre les études est modérée ($I^2 = 61\%$) et l'association n'est plus statistiquement significative lorsque l'analyse est dédiée à l'utilisation de la carbamazépine dans l'épilepsie (OR = 1,56 ; IC 95 % [0,95 ; 2,58] ; n = 684 exposés ; 14 études) [bibliographies 23, 52, 60, 63, 66-69, 71, 73, 78-81] avec une hétérogénéité importante ($I^2 = 73\%$).

c) Trouble déficitaire de l'attention (TDA) avec ou sans hyperactivité

Dans le rapport publié en 2019, aucune conclusion ne pouvait être émise concernant le risque de survenue d'un TDA avec ou sans hyperactivité chez les enfants nés de mères exposées à la carbamazépine pendant la grossesse.

La méta-analyse réalisée par metaPreg indique une augmentation statistiquement significative du critère combiné « diagnostic/suspicion » de TDA avec hyperactivité (OR = 1,29 ; IC 95 % [1,06 ; 1,57] ; n = 776 exposés ; 8 études) [bibliographies 43, 54, 58, 82-86]. En revanche, elle ne retrouve pas d'augmentation de ce risque lorsque l'analyse est dédiée à l'indication épilepsie (OR = 1,17 ; IC 95 % [0,92 ; 1,50] ; n = 162 exposés ; 6 études) ou porte sur le critère « diagnostics confirmés » de TDA (OR = 1,21 ; IC 95 % [0,97 ; 1,50] ; n = 532 exposés ; 5 études) [bibliographies 43, 54, 83, 84, 86].

d) Troubles du spectre autistique (TSA)

Le rapport publié en 2019 concluait que les données disponibles étaient insuffisantes et contradictoires pour conclure sur le risque de TSA chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine.

La méta-analyse réalisée par metaPreg ne montre pas d'augmentation statistiquement significative du risque de TSA en considérant le critère combiné « diagnostic/suspicion » (OR = 1,15 ; IC 95 % [0,92 ; 1,44] ; n = 4 272 exposés ; 8 études) [bibliographies 22, 23, 43, 54, 86-89] ou lorsque le critère « diagnostic » est examiné individuellement (OR = 1,13 ; IC 95 % [0,90 ; 1,42] ; n = 4 231 exposés ; 7 études) [bibliographies 22, 23, 43, 54, 86-88].

e) Domaines spécifiques

Comme dans le rapport publié en 2019, les données disponibles concernant les altérations de domaines spécifiques (fonctions mnésiques, exécutives, adaptatives, motricité, comportement agressif, aptitudes sociales) chez les enfants exposés *in utero* à la carbamazépine sont contradictoires, insuffisantes, méthodologiquement peu solides pour certaines (sous score d'échelle composite, comparaison au valproate et/ou pas de double administration des questionnaires aux parents et aux enseignants, etc.) ou basées sur des effectifs faibles, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile et ne permet pas de conclure [bibliographies 59, 60, 62, 66, 82, 83, 90, 91].

f) Conclusions sur le risque neurodéveloppemental

Les résultats montrent des associations entre l'exposition *in utero* à la carbamazépine et la survenue de certains types de TND. Cependant, la majorité de ces associations disparaît lorsque les analyses sont dédiées à l'indication épilepsie, exception faite du trouble de développement cognitif chez les enfants de 3 à 6 ans et des troubles du langage. Néanmoins, même si l'augmentation du risque demeure statistiquement significative dans la population épileptique pour ces deux critères, les effectifs inclus sont faibles (respectivement 216 et 349 exposés) pour caractériser le risque.

Par conséquent, les résultats issus de metaPreg ne permettent pas à ce jour de quantifier le risque de troubles du neurodéveloppement associé à l'exposition à la carbamazépine ou de qualifier le type de troubles du neurodéveloppement qui peut en découler. Des études complémentaires sont nécessaires et la surveillance de ce risque doit être poursuivie.

Eslicarbazépine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Une autre méthode de contraception efficace doit être conseillée/prescrite. Au moins une méthode de contraception efficace (comme un dispositif intra-utérin) ou deux formes de contraception complémentaires, y compris une méthode de contraception de type mécanique (par exemple un préservatif), doivent être utilisées.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

L'eslicarbazépine n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin, mais a induit des anomalies squelettiques majeures chez la souris. Des retards d'ossification, un poids réduit des fœtus, une augmentation des anomalies squelettiques et viscérales mineures ont été observés à des doses toxiques pour la mère lors des études d'embryotoxicité chez la souris, le rat et le lapin.

Données cliniques

Dans le rapport publié en 2019, les données concernant l'eslicarbazépine et la grossesse étaient quasiment inexistantes et ne permettaient pas de conclure quant au risque potentiel lors de son utilisation au cours de la grossesse.

Aucune nouvelle étude ou donnée n'ayant été identifiée, les risques associés à la prise d'eslicarbazépine au cours de la grossesse demeurent indéterminés à ce jour.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

En l'absence de données suffisantes, aucune conclusion ne peut être émise quant au risque de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez des enfants exposés *in utero* à l'eslicarbazépine.

Éthosuximide

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

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

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

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

Données cliniques

Dans le rapport publié en 2019, les données étaient très limitées.

Les résultats de la méta-analyse de metaPreg montrent une augmentation statistiquement significative du risque de malformations majeures (OR = 3,05; IC 95 % [1,12 ; 8,33]; n = 58 exposés; 8 études). Celle-ci n'est pas retrouvée lorsque l'analyse est dédiée à l'indication épilepsie (OR = 3,13; IC 95 % [0,99 ; 9,93]; n = 46 exposés; 7 études). Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence compte tenu de l'effectif limité avec respectivement 3 et 2 cas de malformations majeures parmi 58 et 46 femmes exposées à l'éthosuximide au cours de la grossesse [bibliographies 8, 11, 16, 20, 25, 34, 37, 42].

Les données demeurent insuffisantes pour conclure sur le risque de survenue de malformations congénitales majeures associé à la prise d'éthosuximide au cours de la grossesse.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

En l'absence de données suffisantes, aucune conclusion ne peut être émise quant au risque de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez des enfants exposés *in utero* à l'éthosuximide.

Felbamate

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

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

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

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

Données cliniques

Le rapport publié en 2019 ne permettait pas de conclure sur le risque de survenue de malformations congénitales chez des enfants exposés *in utero* au felbamate seul, les données cliniques étant quasi inexistantes.

Aucune nouvelle étude ou donnée n'ayant été identifiée, les risques associés à la prise de felbamate au cours de la grossesse demeurent indéterminés à ce jour.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

En l'absence de données suffisantes, aucune conclusion ne peut être émise quant au risque de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez des enfants exposés *in utero* au felbamate.

TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE ET HÉPATIQUE

Comme décrit dans le rapport publié en 2019, au vu du profil de toxicité du felbamate, si l'initiation ou la poursuite du traitement par felbamate s'avère nécessaire chez une femme en âge de procréer, le risque potentiel d'hématotoxicité et hépatotoxicité pour le futur enfant en cas d'exposition *in utero* est à considérer et doit être pris en compte pour le suivi de celui-ci.

Gabapentine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

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

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

La gabapentine n'est pas tératogène chez la souris, le rat et le lapin à des doses respectivement 4, 5, ou 8 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'Homme (DMRH, 3 600 mg/jour). Néanmoins, une toxicité pour le développement embryo-fœtal était mise en évidence par l'observation : de retards d'ossification (crâne, vertèbres, membres) chez la souris et le rat à des doses respectivement équivalentes à 1-5 fois la DMRH, d'hydronéphroses et hydro-uretères chez le rat à 1-5 fois la DMRH, et d'un effet embryolétal chez le lapin dès 0,3 fois la DMRH.

Données cliniques

Dans le rapport publié en 2019, les données concernant l'exposition à la gabapentine en monothérapie au cours de la grossesse étaient limitées et ne permettaient pas de conclure quant au profil malformatif de la gabapentine.

Les données actualisées des principaux registres « antiépileptiques et grossesse » portant sur environ 330 grossesses montrent une fréquence de survenue des malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à la gabapentine allant de 1,2 % à 3,2 %. Dans la méta-analyse de VERONIKI *et al.*, 2017 [bibliographie 7], une association entre l'exposition *in utero* à la gabapentine et le risque de malformations majeures n'est pas observée (OR = 1,00 ; IC 95 % [0,47 ; 1,89]) [tableau 1].

La méta-analyse réalisée par metaPreg ne montre pas d'augmentation statistiquement significative du risque de malformations majeures chez les nouveau-nés de mères traitées par gabapentine (OR = 1,04 ; IC 95 % [0,50 ; 2,16] ; n = 454 exposés ; 7 études) [bibliographies 8, 9, 11, 16, 25, 26, 36].

Les effectifs de patientes dans ces méta-analyses restent insuffisants pour évaluer le risque malformatif associé à l'exposition *in utero* à la gabapentine.

Aucune malformation spécifique n'a été identifiée dans ces études. Cependant, des malformations rénales ayant été observées dans les études animales et rapportées à deux reprises dans la littérature scientifique, il apparaît nécessaire d'attirer l'attention des professionnels de santé sur l'éventualité de ce type de malformations.

PARAMÈTRES ANTHROPOMÉTRIQUES

Concernant la prématurité, et selon la base des données de EFEMERIS, le rapport publié en 2019 citait un taux élevé de naissance prématurée chez les mères traitées à la gabapentine. On retrouvait cependant de nombreuses limites inhérentes à ces données (nombre limité de naissances, non prise en compte de certains des facteurs de risque tels que l'indication, l'indice de masse corporelle, les antécédents obstétricaux, le tabagisme, etc.).

Les résultats de la méta-analyse de VERONIKI *et al.*, 2017 [bibliographie 7] ne mettaient pas en évidence de risque augmenté de prématurité et de retard de croissance intra-utérin associé à l'exposition *in utero* à la gabapentine (OR = 1,93 ; IC 95 % [0,88 ; 4,05] et OR = 1,37 ; IC 95 % [0,44 ; 3,61], respectivement).

La méta-analyse de metaPreg ne montre pas d'augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin (OR = 1,23 ; IC 95 % [0,92 ; 1,63] ; n = 450 exposés ; 2 études) [bibliographies 23, 92]. En revanche, elle retrouve une augmentation statistiquement significative du risque de prématurité chez les enfants exposés *in utero* à la gabapentine comparativement à ceux non exposés (OR = 2,38 ; IC à 95 % [1,79 ; 3,15] ; n = 453 exposés ; 4 études). Ce résultat est à considérer avec prudence compte tenu de l'effectif limité, de l'absence de prise en compte des facteurs confondants ou de l'indication du traitement [bibliographies 23, 53, 92-93].

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

Dans le rapport publié en 2019, les données issues de la littérature scientifique ne permettaient pas d'évaluer le risque de trouble du neurodéveloppement.

Les résultats apportés par la méta-analyse de metaPreg ne suggèrent pas d'augmentation du risque global de troubles du neurodéveloppement (OR = 0,96 ; IC 95 % [0,44 ; 2,10] ; n = 1 345 exposés ; 4 études) [bibliographies 22, 23, 25, 53] et notamment pas d'augmentation du trouble du spectre de l'autisme (TSA) lors de l'analyse du critère combiné « risque/diagnostic » du TSA (OR = 1,34 ; IC 95 % [0,40 ; 4,45] ; n = 1 344 exposés ; 3 études) [bibliographies 22, 23, 88] chez les enfants exposés *in utero* à la gabapentine comparativement aux enfants non exposés.

Conclusion sur le risque neurodéveloppemental

Selon les données disponibles, la gabapentine ne semble pas être associée à des troubles du neurodéveloppement chez les enfants exposés *in utero*. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir confirmer ou infirmer ce risque après exposition à la gabapentine au cours de la grossesse et la surveillance de celui-ci doit être poursuivie.

Lacosamide

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

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

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Les études effectuées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun effet tératogène mais ont mis en évidence une augmentation du nombre de mort-nés et de décès dans la période du péri-partum, une diminution légère des tailles de portée vivante et du poids des petits, à des doses maternotoxiques chez le rat correspondant à des niveaux d'exposition systémique similaires à l'exposition clinique attendue. Des niveaux d'exposition supérieurs n'ayant pu être étudiés en raison de la toxicité maternelle, il est considéré que les données animales sont insuffisantes pour caractériser complètement le potentiel embryo-fœtotoxique et tératogène du lacosamide. Le passage placentaire du lacosamide et/ou de ses métabolites a été mis en évidence chez le rat.

Fréquence globale de malformation

Dans le rapport publié en 2019, les données disponibles concernant l'exposition au lacosamide au cours de la grossesse étaient limitées, ne permettant pas de conclure sur le risque de malformations après exposition *in utero* au lacosamide.

D'après les données du registre nord-américain des grossesses exposées aux antiépileptiques [bibliographie 9], aucun cas de malformation n'a été rapporté chez 64 femmes exposées au lacosamide.

Les données disponibles demeurent insuffisantes pour conclure sur le risque de survenue de malformations majeures associé à la prise de lacosamide au cours de la grossesse.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

En l'absence de données suffisantes, aucune conclusion ne peut être émise quant au risque de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez des enfants exposés *in utero* au lacosamide seul.

Lamotrigine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

Dans une étude conduite chez 16 femmes recevant une contraception estroprogestative, une dose de maintien de 300 mg de lamotrigine n'a pas fait varier les concentrations d'éthinylestradiol. Il a été observé une diminution moyenne des concentrations de lévonorgestrel inférieure à 20 %, soit dans les limites de la bioéquivalence, ainsi que des variations des taux sériques de FSH et de LH sans retentissement sur l'ovulation. Cependant on ne peut exclure la possibilité que ces changements conduisent à une diminution de l'efficacité du contraceptif chez certaines patientes prenant des spécialités à base d'hormones avec un traitement par lamotrigine. Par prudence, une autre méthode contraceptive est à privilégier.

RISQUE MALFORMATIF

Fréquence globale de malformation

Les données actualisées des principaux registres portant sur l'épilepsie et la grossesse et reposant sur plus de 8 900 grossesses exposées indiquent une fréquence de survenue de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine en monothérapie allant de 1,9 % à 4,9 %. La méta-analyse conduite par WESTON *et al.*, 2016 [bibliographie 6] rapportait un taux de malformations chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine proche de celui des groupes contrôles non exposés (non épileptiques ou épileptiques) et à celui de la population générale, estimé à 2-3 %. De plus, dans leur méta-analyse, VERONIKI *et al.*, 2017 [bibliographie 7] ont montré que l'exposition à la lamotrigine *in utero* n'était pas associée à une augmentation du risque de malformations majeures. Dans cette publication, l'épilepsie était l'indication la plus fréquente (93 % des études) et près de la moitié des études incluses avaient pour groupe contrôle des femmes épileptiques non traitées [tableau 1].

La méta-analyse réalisée par metaPreg, toutes indications confondues, confirme que le risque de malformations majeures n'est pas statistiquement augmenté après exposition *in utero* à la lamotrigine par rapport aux non exposés (OR = 1,19; IC 95 % [0,97; 1,44] ; n = 7 562 exposés; 14 études) [bibliographies 9, 10, 14, 16, 36, 38-40, 42, 44-46, 94, 95].

L'analyse dédiée à l'indication dans l'épilepsie montre une augmentation statistiquement significative du risque de malformation congénitale majeure par rapport à la population non traitée malade ou non (OR = 1,27; IC 95 % [1,00; 1,61]; n = 4 566 exposés; 13 études) [bibliographies 14, 36, 38-40, 42, 44-46, 94-96]. Cependant les résultats ne sont plus statistiquement significatifs lorsque le groupe de comparaison est composé de femmes non traitées atteintes d'épilepsie uniquement (OR = 1,18; IC 95 % [0,88; 1,57]; n = 3 745 exposés; 10 études) [bibliographies 10, 14, 36, 38, 40, 42, 44-46, 94].

Types de malformations

Dans le rapport publié en 2019, certaines études évoquaient un risque accru de fentes orofaciales [bibliographies 96, 97], mais d'autres études ne l'ont pas confirmé [bibliographies 14, 16, 98, 99]. Ces données ne permettaient pas de retenir ce risque accru de fentes orales pour la lamotrigine.

La méta-analyse de metaPreg ne retrouve pas d'association pour les fentes orofaciales dans leur ensemble (OR = 2,32; IC 95 % [0,81; 6,65]; n = 4 765 exposés; 4 études) [bibliographies 16, 19, 96, 99], ou pour les fentes palatines et les fentes labiales avec ou sans fente palatine (OR = 2,30; IC 95 % [0,32; 16,29]; n = 3 681 exposés; 2 études) [bibliographies 19, 96]. L'hétérogénéité de ces études est toutefois modérée à importante ($I^2 = 69$ à 86 %).

Concernant les autres types de malformation, notamment les malformations cardiaques, hypospadias, spina bifida, aucune augmentation statistiquement significative n'a été mise en évidence dans la méta-analyse de metaPreg. La méta-analyse de VERONIKI *et al.*, 2017 [bibliographie 7] montre des résultats comparables pour l'ensemble de ces malformations, à l'exception des anomalies du tube neural qui n'ont pas été considérées dans cette publication.

Relation dose-effet

Un risque accru de malformation pour les plus fortes doses de lamotrigine (≥ 325 mg/j) est évoqué dans l'étude de TOMSON *et al.* [bibliographie 8], mais n'est pas retrouvé dans trois autres études de même ampleur, dont une considérant le même seuil de dose [bibliographies 10, 96, 97].

Conclusion sur le risque malformatif

Les données actualisées supportent les conclusions du rapport publié en 2019. Ainsi, sur la base d'un nombre important de grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie lors du 1^{er} trimestre de grossesse ($> 10\,000$), les données disponibles ne suggèrent pas d'augmentation du risque global de malformations par rapport à la population générale.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

a) Troubles de développement cognitif et retard psychomoteur

Le rapport de 2019 concluait que les études disponibles ne montraient pas de différence statistiquement significative du QD (Quotient de développement) (enfants d'âge pré-scolaire) et du QI (Quotient intellectuel) (enfants d'âge scolaire) chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques, de mères épileptiques non traitées ou traitées par carbamazépine ou phénytoïne.

- ◆ Concernant le risque de troubles de développement cognitif :
 - chez les enfants de moins de 3 ans, la méta-analyse de metaPreg retrouve une augmentation statistiquement significative du risque de troubles du développement cognitif après exposition prénatale à la lamotrigine, comparativement à ceux non exposés (OR = 3,42 ; IC 95 % [1,17 ; 9,98] ; n = 42 exposés ; 2 études) [bibliographies 59, 63]. Cependant ce résultat, basé sur seulement 42 enfants exposés, est à considérer prudemment ;
 - chez les enfants âgés de 3 à 6 ans, ce risque de troubles du développement cognitif est également statistiquement significatif (OR = 2,53 ; IC 95 % [1,15 ; 5,56] ; n = 2 892 exposés ; 4 études) [bibliographies 23, 65, 67, 100]. Cependant, l'hétérogénéité est modérée ($I^2 = 52\%$). Dans l'indication épilepsie, l'association ne persiste pas mais les effectifs sont insuffisants pour conclure (OR = 3,39 ; IC 95 % [0,56 ; 20,57] ; n = 79 exposés ; 3 études) ;
 - chez les enfants de plus de 6 ans exposés *in utero* à la lamotrigine, les méta-analyses de metaPreg ne montrent pas de sur-risque (OR = 0,77 ; IC 95 % [0,48 ; 1,24] ; n = 9 446 exposés ; 5 études) [bibliographies 22, 69, 72, 101].
- ◆ Concernant le risque de déficit intellectuel, les méta-analyses de metaPreg ne montrent pas de sur-risque :
 - Enfants âgés de 3 à 6 ans : OR = 2,10 (IC 95 % [0,84 ; 5,24] ; n = 2 848 exposés ; 2 études) [bibliographies 23, 65] ;
 - Enfants âgés de plus de 6 ans : OR = 0,81 (IC 95 % [0,33 ; 2,01] ; n = 9 333 exposés ; 2 études) [bibliographies 22, 70] avec cependant pour ce résultat une importante hétérogénéité ($I^2 = 83\%$).
- ◆ Concernant le risque de retard du développement psychomoteur, la méta-analyse par metaPreg montre une augmentation statistiquement significative de ce risque (OR = 2,68 ; IC 95 % [1,29 ; 5,56] ; n = 163 exposés ; 4 études) [bibliographies 54, 63, 100, 101]. Cependant, ce résultat est basé sur des études de faible effectif et sur des analyses non ajustées sur les facteurs potentiellement confondants. De plus, l'une des études a été réalisée chez des enfants âgés de 7 mois.

b) Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Les données du rapport 2019 ne permettaient pas de conclure sur le risque de TDAH chez les enfants nés de mères exposées à la lamotrigine.

La méta-analyse de metaPreg ne retrouve pas d'augmentation statistiquement significative du critère combiné « diagnostic/suspicion » de TDAH (OR = 1,22 ; IC 95 % [0,83 ; 1,79] ; n = 1 617 exposés ; 6 études) [bibliographies 54, 82, 84-86, 100]. Lorsque l'analyse porte sur le critère « diagnostic » uniquement, il n'y a pas d'associations identifiées (OR = 0,89 ; IC 95 % [0,66 ; 1,20] ; n = 1 385 exposés ; 3 études) [bibliographies 54, 84, 86].

c) Troubles du spectre autistique (TSA)

Le rapport publié en 2019 ne permettait pas de conclure en raison de données limitées.

La méta-analyse de metaPreg ne retrouve pas d'augmentation statistiquement significative du critère combiné « diagnostic/suspicion » de TSA (OR = 1,11 ; IC 95 % [0,79 ; 1,58] ; n = 11 599 exposés ; 7 études) [bibliographies 22, 23, 54, 86, 87, 89, 101], y compris lorsque l'analyse est dédiée à l'indication épilepsie. Lorsque l'analyse porte sur le critère « diagnostic » uniquement, il n'y a pas d'association identifiée (OR = 0,97 ; IC 95 % [0,73 ; 1,30] ; n = 11 523 exposés ; 6 études) [bibliographies 22, 23, 54, 86, 87, 101]. Ces données reposent notamment sur une étude récente et de grande ampleur incluant 7 950 patientes traitées par lamotrigine et qui montre l'absence d'augmentation significative des diagnostics de TSA chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine, par comparaison avec des enfants nés de mères issues de la population générale ou de mères épileptiques traitées [bibliographie 22].

d) Troubles/retard du langage et de l'apprentissage

La méta-analyse de metaPreg ne retrouve pas d'augmentation statistiquement significative du risque de troubles ou de retard du langage (OR = 1,13 ; IC 95 % [0,78 ; 1,64] ; n = 3 111 exposés ; 8 études) [bibliographies 23, 63, 67, 69, 80, 81, 100, 101] ou de troubles de l'apprentissage (OR = 0,98 ; IC 95 % [0,94 ; 1,03] ; n = 198 exposés ; 2 études) [bibliographies 76, 101], y compris lorsque l'analyse est dédiée à l'indication épilepsie.

Conclusion sur le risque sur le neurodéveloppement

De nombreuses études se sont intéressées aux risques neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* à la lamotrigine et portent parfois sur plusieurs centaines d'enfants exposés, notamment pour les TSA, le TDAH ou les retards mentaux. Les résultats indiquent que la lamotrigine ne semble pas altérer le neurodéveloppement de l'enfant exposé *in utero*. Ceci se confirme lorsque les critères d'évaluation portent sur des diagnostics cliniques comme l'autisme, le TDAH ou le déficit intellectuel.

Lévétiracétam

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

Le lévétiracétam à la dose de 1 000 mg par jour ne modifie pas la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) ou les paramètres endocriniens (hormone lutéinisante et progestérone).

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

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

Données cliniques

Dans le rapport publié en 2019, les données ne suggéraient pas d'augmentation de risque global de malformations par rapport à la population générale.

Les données actualisées des principaux registres « antiépileptiques et grossesse » portent sur environ 2 000 grossesses avec une fréquence de survenue des malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* au lévétiracétam allant de 1,9 % à 3,6 %. Les méta-analyses conduites par WESTON *et al.*, 2016 [bibliographie 6] rapportaient que les enfants exposés *in utero* au lévétiracétam ont un taux de malformations majeures qui ne diffère pas statistiquement de celui des enfants non exposés. De plus, la méta-analyse de VERONIKI *et al.*, 2017 [bibliographie 7] ne montre pas d'association entre l'exposition *in utero* au lévétiracétam et le risque de malformations majeures [tableau 1].

La méta-analyse réalisée par metaPreg ne met pas en évidence un risque augmenté de malformations majeures après exposition *in utero* au lévétiracétam (OR = 1,11; IC 95 % [0,79; 1,56]; n = 2 427 exposés; 11 études) [bibliographies 8, 9, 11, 14, 16, 42-47], y compris lorsque l'analyse est dédiée à l'indication épilepsie (OR = 1,08; IC 95 % [0,75; 1,56]; n = 1 641 exposés; 10 études) [bibliographies 8, 11, 14, 42-47, 102]. L'absence d'association a également été observée pour les risques d'anomalie de fermeture du tube neural, de malformations cardiaques, d'hypospadias ou de fentes orofaciales pour lesquels les effectifs sont supérieurs à 1 000 enfants exposés.

Conclusion sur le risque malformatif

Les données actualisées supportent les conclusions du rapport publié en 2019. Ainsi, sur la base d'un nombre important de grossesses exposées au lévétiracétam en monothérapie lors du 1^{er} trimestre de grossesse, les données disponibles ne montrent pas d'augmentation du risque global de malformations par rapport à la population générale.

PARAMÈTRES ANTHROPOMÉTRIQUES

La méta-analyse de VERONIKI *et al.*, 2017 [bibliographie 7] ne montrait pas de sur-risque de naissance prématurée ou de retard de croissance intra-utérin chez les enfants exposés *in utero* au lévétiracétam comparativement aux enfants non exposés.

La méta-analyse de metaPreg indique un risque augmenté de petit poids pour l'âge gestationnel chez les enfants exposés *in utero* au lévétiracétam comparativement aux enfants non exposés (OR = 1,25; IC 95 % [1,08; 1,46]; n = 1 785 exposés; 7 études) [bibliographies 23, 92, 103-107]. L'analyse montre également une augmentation statistiquement significative du risque de naissance prématurée (< 37 SA) (OR = 1,58; IC 95 % [1,20; 2,07]; n = 785 exposés; 7 études) [bibliographies 23, 53, 92, 103-105, 107]. Toutefois, elle ne montre pas de risque augmenté de grande prématurité (< 33 SA). Ces résultats sont à considérer avec précaution car ils reposent essentiellement sur une étude ne contrôlant que partiellement les facteurs de confusion habituels de la prématurité [bibliographie 23].

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

Le rapport publié en 2019 ne suggérait pas d'augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de mères traitées par lévétiracétam au cours de la grossesse.

L'analyse par metaPreg inclut des études qui portent toutes sur l'indication épilepsie et ne montre pas d'augmentation statistiquement significative du risque global de troubles du neurodéveloppement (OR = 1,08; IC 95 % [0,65; 1,80]; n = 1 636 exposés; 3 études) [bibliographies 22, 23, 53], du risque de troubles/retard du langage (OR = 1,02; IC 95 % [0,74; 1,40]; n = 800 exposés; 6 études) [bibliographies 23, 63, 80, 81, 108, 109]. Il n'est pas non plus retrouvé d'augmentation statistiquement significative du critère combiné « diagnostic/suspicion » de troubles du spectre autistique (OR = 1,83; IC 95 % [0,88; 3,83]; n = 1 667 enfants; 4 études) [bibliographies 22, 23, 43, 89] ou du critère « diagnostic » uniquement (OR = 1,40; IC 95 % [0,75; 2,61]; n = 1 655 exposés; 3 études) [bibliographies 22, 23, 43].

En revanche, les données restent insuffisantes compte tenu des faibles effectifs inclus dans l'analyse pour l'évaluation du risque de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), du trouble au développement cognitif et du retard/troubles du développement psychomoteurs (effectifs inférieurs à 70 enfants exposés).

Conclusion sur le risque neurodéveloppemental

Selon les données disponibles, l'exposition *in utero* au lévétiracétam ne semble pas être associée à des troubles du neurodéveloppement chez les enfants. Ces résultats nécessitent toutefois d'être interprétés avec prudence et consolidés par d'autres études.

Oxcarbazépine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Une autre méthode de contraception efficace (de préférence non-hormonale, par exemple un dispositif intra-utérin) doit être conseillée/préscrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

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

Données cliniques

Dans le rapport publié en 2019, les données de suivi de grossesses exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie ne suggéraient pas d'augmentation du risque global de malformations majeures. La méta-analyse de *WESTON et al.*, 2016 [bibliographie 6] ne montrait pas d'augmentation du risque de malformations majeure chez les enfants exposés *in utero* à l'oxcarbazépine par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (OR = 1,94; IC 95 % [0,53 ; 7,15]) et ceux nés de mères épileptiques non traitées (OR = 2,75; IC 95 % [0,53 ; 14,43]).

La méta-analyse de metaPreg montre un risque statistiquement augmenté de malformations majeures après exposition *in utero* à l'oxcarbazépine (OR = 1,69; IC 95 % [1,09 ; 2,26]; n = 854 exposés; 12 études) [bibliographies 8, 9, 11, 14, 16, 20, 32, 34, 35, 42, 45, 46]. L'augmentation du risque persiste lorsque l'analyse porte uniquement sur l'indication épilepsie (OR = 1,75; IC 95 % [1,03 ; 2,98]; n = 686 exposés; 11 études) et également par rapport à des femmes épileptiques non-traitées (OR = 2,12; IC 95 % [1,05 ; 4,26]; n = 146 exposés; 8 études) [bibliographies 11, 14, 32, 34, 35, 42, 45, 46].

Conclusion sur le risque malformatif

Compte tenu du nombre limité de cas de malformations majeures pris en compte dans metaPreg (n = 27/854), du faible effectif dans certaines études et des résultats à la limite de la significativité statistique, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer un risque de malformations majeures après exposition à l'oxcarbazépine au premier trimestre de grossesse. Par conséquent, la surveillance de ce risque doit être poursuivie.

PARAMÈTRES ANTHROPOMÉTRIQUES

La méta-analyse de metaPreg montre une augmentation statistiquement significative du risque de petit poids pour l'âge gestationnel (OR = 1,28; IC 95 % [1,04 ; 1,58]; n = 3 553 exposés; 7 études) [bibliographies 23, 92, 103-106, 110]. Ce risque est également retrouvé lorsque le groupe de comparaison est constitué de mères épileptiques non-traitées (OR = 1,42; IC 95 % [1,22 ; 1,66]; n = 2 297 exposés; 4 études) [bibliographies 92, 103, 105, 106] ou lorsque l'analyse est restreinte à l'indication épilepsie (OR = 1,37; IC 95 % [1,12 ; 1,67]; n = 2 133 exposés; 5 études) [bibliographies 23, 103, 105, 106, 110].

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

Dans le rapport publié en 2019, les données cliniques relatives au risque neurodéveloppemental suite à une exposition *in utero* à l'oxcarbazépine seule étaient limitées et ne permettaient aucune conclusion.

La méta-analyse de metaPreg ne retrouve pas d'augmentation du risque global de troubles du neurodéveloppement (OR = 0,96; IC 95 % [0,68 ; 1,36], n = 1 572 exposés, 2 études) [bibliographies 22, 23].

a) Troubles cognitif et impact sur le QI

La méta-analyse de metaPreg ne montre pas d'augmentation statistiquement significative du risque de déficit intellectuel sévère chez les enfants de plus de 6 ans (OR = 1,80; IC 95 % [0,44 ; 7,44]; n = 1 801 exposés; 2 études) [bibliographies 22, 70] ou de retard de langage (OR = 2,52; IC 95 % [0,94 ; 6,73]; n = 166 exposés; 3 études) [bibliographies 23, 63, 81]. Il convient de noter que l'hétérogénéité entre ces deux études est importante (I²=92 % et 70 %, respectivement) et ne permet donc pas de conclure.

b) Troubles du spectre autistique (TSA)

La méta-analyse de metaPreg montre une augmentation statistiquement significative du risque de diagnostic de TSA (OR = 1,51; IC 95 % [1,01 ; 2,24]; n = 1 893 exposés; 3 études) [bibliographies 22, 23, 87]. Cependant, ces résultats ne sont pas confirmés en basant l'analyse à l'indication épilepsie (OR = 1,35; IC 95 % [0,85 ; 2,13]; n = 1 572 exposés; 2 études) [bibliographies 22, 23]. Enfin, l'étude de *BJØRCK et al.*, 2022 [bibliographie 22], dont le poids est important dans cette méta-analyse, ne met pas en évidence d'augmentation du risque de diagnostic de TSA chez les enfants de femmes épileptiques exposées à l'oxcarbazépine au cours de la grossesse comparativement aux femmes épileptiques non-traitées (HRa* = 1,33; IC 95 % [0,83 ; 2,13]).

Conclusion sur le risque neurodéveloppemental

Au vu de ces résultats, il n'est pas possible de conclure à l'existence d'un risque de troubles neurodéveloppementaux lié à une exposition à l'oxcarbazépine au cours de la grossesse. Des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir confirmer ou infirmer ce risque après exposition à l'oxcarbazépine au cours de la grossesse et la surveillance de celui-ci doit être poursuivie.

* HRa = Hazard Ratio ajusté.

Pérampanel

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale (en particulier des progestatifs). Une autre méthode de contraception efficace (de préférence non-hormonale, par exemple un dispositif intra-utérin) doit être conseillée/prescrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat à des doses entraînant une toxicité maternelle.

Données cliniques

Le rapport publié en 2019 ne permettait pas de conclure sur le risque de survenue de malformations chez des enfants exposés *in utero* au pérampanel seul, les données cliniques étant quasi inexistantes.

Aucune nouvelle étude ou donnée n'ayant été identifiée, le risque associé à la prise de pérampanel au cours de la grossesse demeure indéterminé à ce jour.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

En l'absence de données suffisantes, aucune conclusion ne peut être émise quant au risque de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez des enfants exposés *in utero* au pérampanel seul.

Phénobarbital/Primidone

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Une autre méthode de contraception efficace (de préférence non-hormonale, par exemple un dispositif intra-utérin) doit être conseillée/préscrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données cliniques - Fréquence globale de malformation

Dans le rapport publié en 2019, les données mettaient en évidence une augmentation de la fréquence globale de malformations liée à une exposition *in utero* au phénobarbital, de l'ordre de 3 fois supérieure à celle observée en population générale.

Les méta-analyses de WESTON *et al.*, 2016 [bibliographie 6] rapportaient un taux moyen de malformations chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital statistiquement supérieur à celui des enfants non-exposés et nés de mères non épileptiques ou exposés *in utero* au lévétiracétam, à la gabapentine ou à la lamotrigine [tableau 1].

Compte tenu que la primidone est en partie métabolisée en phénobarbital, les résultats issus des études portant sur ces deux substances ont été combinés afin d'augmenter la puissance de la méta-analyse de metaPreg. Celle-ci indique une augmentation statistiquement significative du risque de malformations majeures associé au phénobarbital ou à la primidone (OR = 2,38; IC 95 % [1,67; 3,39]; n = 1 171 exposés; 13 études) [bibliographies 8, 9, 14, 16, 20, 25, 29, 31, 34, 37, 39, 42, 46]. Cette augmentation est confirmée dans la méta-analyse dédiée à l'indication dans l'épilepsie (OR = 2,23; IC 95 % [1,57; 3,17]; n = 1018 exposés; 11 études) [bibliographies 8, 14, 20, 25, 29, 31, 34, 37, 42, 46, 102].

Types de malformations

Concernant les types de malformations, la méta-analyse de metaPreg met en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de :

- ◆ malformations cardiaques (OR = 3,07; IC 95 % [1,18; 8,01]; n = 652 exposés; 6 études) [bibliographies 8, 37, 46, 48, 102, 111];
- ◆ fentes orofaciales (OR = 4,46; IC 95 % [1,70; 11,72]; n = 600 exposés; 4 études) [bibliographies 8, 14, 19, 102];
- ◆ microcéphalie/petit périmètre crânien pour l'âge gestationnel (OR = 3,14; IC 95 % [1,38; 7,16]; n = 328 exposés; 6 études) [bibliographies 19, 112-116].

D'autres types de malformations, notamment de dysmorphie faciale et d'hypoplasie des phalanges et des ongles ont également été rapportés [bibliographies 8, 19, 102, 116-121].

Données cliniques - Relation dose-effet

Une relation dose-effet a été montrée pour le phénobarbital dans quelques études à des doses supérieures à 61 mg/j [bibliographies 8, 46] mais n'est pas retrouvée dans une autre étude d'ampleur équivalente [bibliographie 102]. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer cette dose dépendance.

Conclusion sur le risque malformatif

Les données mettent en évidence une augmentation de la fréquence globale de malformations liée à une exposition *in utero* au phénobarbital, jusqu'à 3 fois supérieure à celle observée en population générale. Si l'initiation ou la poursuite d'un traitement par phénobarbital/primidone s'avère nécessaire chez la femme en âge de procréer, ce risque malformatif est à considérer et doit être pris en compte en cas d'exposition au cours de la grossesse.

PARAMÈTRES ANTHROPOMÉTRIQUES

La méta-analyse réalisée par metaPreg met en évidence un risque augmenté de petit poids pour l'âge gestationnel (OR = 2,17; IC 95 % [1,50; 3,12]; n = 390 exposés; 5 études) [bibliographies 23, 92, 122-124].

TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Données animales

Bien que les données des études publiées soient discordantes, le phénobarbital administré à des rats/souris pendant la gestation ou au début de la période postnatale a été associé à des effets indésirables neurodéveloppementaux, notamment des altérations de l'activité locomotrice, de la cognition et des modes d'apprentissage.

Données cliniques

Dans le rapport publié de 2019, les données étaient divergentes rendant difficile l'interprétation des résultats et ne permettant pas de conclure.

La méta-analyse de metaPreg permet d'identifier différentes associations statistiquement significatives dans l'analyse portant sur l'ensemble des indications avec confirmation des résultats lorsque celle-ci est dédiée à l'indication dans l'épilepsie. Il convient cependant de noter que les effectifs sont faibles et ne permettent pas de conclure. Il s'agit :

- ◆ du risque de retard/trouble du langage : OR = 3,60; IC 95 % [1,57; 8,24]; n = 135 exposés; 4 études [bibliographies 23, 67, 68, 79];
- ◆ du risque de troubles du développement cognitif chez les enfants de plus de 6 ans (OR = 3,84; IC 95 % [2,12; 6,97]; n = 59 exposés; 3 études) [bibliographies 68, 72], et chez ceux de 3 à 6 ans (OR = 7,18; IC 95 % [1,16; 44,46]; n = 87 exposés; 2 études) [bibliographies 23, 67].

D'autres associations statistiquement significatives sont retrouvées uniquement en considérant l'ensemble des indications mais non observées en basant l'analyse à l'indication dans l'épilepsie. Il s'agit :

- ◆ du risque global de troubles du neurodéveloppement :
 - Toutes indications confondues : OR = 2,00 ; IC 95 % [1,14 ; 3,52] ; n = 328 exposés ; 5 études [bibliographies 22, 23, 48, 55, 56] ;
 - Indication épilepsie : OR = 1,63 ; IC 95 % [0,65 ; 4,08] ; n = 151 exposés ; 4 études [bibliographies 23, 48, 55, 56].
- ◆ du risque de troubles du spectre autistique :
 - Toutes indications confondues : OR = 2,36 ; IC 95 % [1,00 ; 5,54] ; n = 259 exposés ; 2 études [bibliographies 22, 23] ;
 - Indication épilepsie : 1 seule étude a analysé ce critère avec un effectif de 83 exposés [bibliographie 23].

Conclusion sur le risque neurodéveloppemental

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait des effectifs limités pour l'évaluation du risque neurodéveloppemental associé à l'exposition pendant la grossesse au phénobarbital ou à la primidone. Par conséquent, il n'est pas possible de conclure à l'existence d'un risque de troubles neurodéveloppementaux lié à une exposition au phénobarbital/primidone au cours de la grossesse. Des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir confirmer ou infirmer ce risque après exposition au phénobarbital/primidone au cours de la grossesse et la surveillance de celui-ci doit être poursuivie.

Phénytoïne/(fos)phénytoïne

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Une autre méthode de contraception efficace (de préférence non hormonale, par exemple un implant intra-utérin) doit être conseillée/prescrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données cliniques - Fréquence globale de malformation

Dans le rapport publié en 2019, les données allaient dans le sens d'une augmentation de la fréquence globale de malformations liée à une exposition *in utero* à la phénytoïne, de l'ordre de 2 à 3 fois supérieure à celle observée dans la population générale.

Les données actualisées des principaux registres « antiépileptiques et grossesse » portant sur 674 grossesses montrent une fréquence de survenue des malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne allant de 2,3 % à 6,4 %. Par ailleurs, la méta-analyse de Weston *et al.*, 2016 [bibliographie 6] rapportait que les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont un taux de malformations majeures statistiquement supérieur à celui des enfants non exposés nés de mères sans épilepsie ou de femmes épileptiques non traitées [tableau 1].

La méta-analyse de metaPreg confirme un risque global de malformations majeures statistiquement augmenté en cas d'exposition à la phénytoïne au cours de la grossesse [OR = 1,69; IC 95 % [1,18; 2,41]; n = 1 341 exposés; 15 études] [bibliographies 8, 9, 11, 16, 20, 25, 30-32, 34-37, 42, 46]. Lors de l'analyse dédiée à l'indication épilepsie, les résultats ne sont plus statistiquement significatifs [OR = 1,57; IC 95 % [0,99; 2,48]; n = 1 160 exposés; 13 études] [bibliographies 8, 11, 20, 25, 31, 32, 34-37, 42, 46, 102].

Type de malformations

Le rapport publié en 2019 mentionnait différents types de malformations associées à la phénytoïne : malformations cardiaques, fentes orofaciales, microcéphalies, hypoplasie ou absence de phalange distale. Des anomalies craniofaciales étaient aussi rapportées (hypertélorisme, dysmorphie faciale...) [bibliographies 11, 25, 30, 102, 111, 112, 116, 125-128].

La méta-analyse de metaPreg ne montre pas de sur-risque pour les différents types de malformation majeure évalués chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne, avec toutefois les limites liées aux faibles effectifs des études incluses dans la méta-analyse.

Données cliniques - Relation dose-effet

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

Conclusions sur le risque malformatif

En l'état actuel des connaissances, il convient de retenir :

- ♦ une augmentation de la fréquence globale des malformations liée à une exposition *in utero* à la phénytoïne pouvant aller jusqu'à 2 à 3 fois celle observée en population générale;
- ♦ un possible syndrome malformatif décrit antérieurement et pouvant comporter des anomalies craniofaciales (dont fentes labiales et/ou palatine, dysmorphies faciales), hypoplasie des phalanges distales et des ongles, retard de la croissance intra-utérin (dont microcéphalie), des malformations cardiovasculaires ou des hypospadias.

Si l'initiation ou la poursuite d'un traitement par phénytoïne s'avère nécessaire chez une femme en âge de procréer, ces risques sont à considérer et doivent être pris en compte en cas d'exposition au cours de la grossesse.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

Enfants d'âge préscolaire ou scolaire

Les données du rapport publié en 2019 n'étaient pas en faveur d'une augmentation du risque de troubles du neurodéveloppement ou de baisse du quotient intellectuel chez les enfants nés de mères traitées par phénytoïne comparativement à ceux nés de mères épileptiques traitées ou non traitées ou à la population générale. La qualité des données et les faibles effectifs évalués ne permettaient toutefois pas de conclure.

Les études incluses dans la méta-analyse de metaPreg portent toutes sur l'indication épilepsie. La méta-analyse ne met pas en évidence d'augmentation statistiquement significative du risque global de troubles neurodéveloppementaux [OR = 2,37; IC 95 % [0,65; 8,62]; n = 57 exposés; 4 études] [bibliographies 52, 53, 55, 56]. Les analyses relatives aux risques de désordres du développement cognitif, de trouble du langage ou de l'apprentissage, de troubles du développement psychomoteur ou de déficit intellectuel sévère chez les enfants de plus de 6 ans ne mettent également pas en évidence un sur-risque. Il convient de noter que les effectifs sur lesquels portent ces analyses sont faibles [52 à 133 exposés selon les critères d'évaluation] avec une hétérogénéité importante entre les études pour certains critères évalués.

Conclusion sur le risque neurodéveloppemental

Compte tenu des limites inhérentes aux études considérées (faibles effectifs, hétérogénéité, etc), il n'est pas possible de conclure à l'existence d'un risque de troubles neurodéveloppementaux lié à une exposition à la phénytoïne au cours de la grossesse. Des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir confirmer ou infirmer ce risque après exposition à la phénytoïne au cours de la grossesse et la surveillance de celui-ci doit être poursuivie.

Prégabaline

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

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

RISQUE MALFORMATIF

Données cliniques – Fréquence globales des malformations

Alors que les données du rapport publié en 2019 n'avaient pu intégrer que deux études de cohorte, la méta-analyse de metaPreg, incluant ces deux études, ne montre pas d'augmentation statistiquement significative du risque de malformations majeures après exposition *in utero* à la prégabaline [OR = 1,74 ; IC 95 % [0,77 ; 3,95] ; n = 686 exposés ; 7 études] [bibliographies 8, 9, 14, 42, 129, 130].

Lors d'une évaluation européenne en 2021, les résultats d'une étude scandinave, non publiés à ce jour, ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* à la prégabaline (plus de 2 700 grossesses exposées au cours du premier trimestre) en comparaison à ceux exposés à la lamotrigine [aPR (adjusted prevalence ratio) = 1,29 ; IC 95 % [1,01 ; 1,65]] ou à la duloxétine [aPR = 1,39 ; IC 95 % [1,07 ; 1,82]] pour des indications comparables. Cette augmentation n'était cependant pas retrouvée en comparaison à une population non traitée [aPR = 1,14 ; IC 95 % [0,96 ; 1,35]].

Données cliniques – Type de malformation

Dans le rapport publié en 2019, un possible sur-risque de malformations du système nerveux central a été discuté [bibliographie 129]. De plus, l'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM a identifié un sur-risque potentiel de craniosténose et de coarctation de l'aorte après exposition *in utero* à la prégabaline [bibliographie 19]. Ces données ne reposant que sur deux études sont à considérer avec prudence et nécessitent d'être confirmées.

Conclusion sur le risque malformatif

Malgré la négativité de la méta-analyse de metaPreg, l'étude scandinave, reposant sur un effectif important, indique que la prégabaline pourrait entraîner une augmentation du risque de malformations majeures avec une fréquence globale des malformations pouvant aller jusqu'à 1,5 fois celle observée dans la population générale. Ceci confirme les doutes soulevés dans le rapport publié en 2019 qui suggère aussi de prendre en compte les incertitudes quant à certains risques malformatifs, en particulier au niveau du système nerveux central.

Si l'initiation ou la poursuite d'un traitement par prégabaline s'avère nécessaire chez la femme en âge de procréer, ce risque de malformation est à considérer et doit être pris en compte en cas d'exposition au cours de la grossesse.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

Le risque global de troubles neurodéveloppementaux et le risque de TSA associés à l'exposition *in utero* à la prégabaline ont pu être analysés uniquement dans toutes indications confondues compte tenu qu'aucune étude n'était disponible dans l'indication épilepsie. Ainsi les méta-analyses de metaPreg n'ont pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque global des troubles du neurodéveloppement [OR = 0,95 ; IC 95 % [0,54 ; 1,68] ; n = 3 293 exposés ; 2 études] et du risque de TSA [OR = 0,99 ; IC 95 % [0,56 ; 1,74] ; n = 3 293 ; 2 études] [bibliographies 22, 23].

Bien que les effectifs soient importants et que les données ne suggèrent pas d'augmentation du risque de trouble du neurodéveloppement chez des enfants exposés *in utero* à la prégabaline, il convient de noter que le nombre d'études et de critères évalués sont limités. Par conséquent, des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir confirmer ou infirmer ce risque après exposition à la prégabaline au cours de la grossesse et la surveillance de celui-ci doit être poursuivie.

Rétigabine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

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

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin, mais des variations viscérales en présence d'une toxicité maternelle ont été retrouvées chez le rat pour des expositions inférieures aux doses maximales humaines. Dans une étude de toxicité pour le développement péri et postnatal chez le rat, une augmentation de la mortalité périnatale et un retard dans le développement de la réponse de sursaut à un stimulus sonore étaient observés en présence d'une toxicité maternelle pour des expositions inférieures aux doses maximales humaines. Dans ces études, la toxicité maternelle constituait un facteur limitant à l'augmentation des doses.

Données cliniques

Dans le rapport publié en 2019, les données humaines étaient insuffisantes pour évaluer le risque malformatif, fœtotoxique et néonatal de la rétigabine.

Aucune nouvelle étude ou donnée n'ayant été identifiée, les risques associés à la prise de rétigabine au cours de la grossesse demeurent indéterminés à ce jour.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

Dans le rapport publié en 2019, les données cliniques relatives au risque neurodéveloppemental suite à une exposition *in utero* à la rétigabine seule étaient quasiment inexistantes, ne permettant aucune conclusion.

À ce jour, aucune nouvelle donnée sur le risque neurodéveloppemental n'a été publiée sur la rétigabine.

La rétigabine n'est plus commercialisée.

Rufinamide

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

L'interaction avec les contraceptifs hormonaux est à prendre en considération puisque le traitement peut rendre inefficace la contraception hormonale par augmentation de son métabolisme hépatique. Une autre méthode de contraception efficace (de préférence non-hormonale, par exemple un dispositif intra-utérin) doit être conseillée/préscrite.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Le rufinamide n'a pas été tératogène chez le rat et le lapin. Une diminution du poids des fœtus et des variations et/ou anomalies squelettiques étaient rapportées à des doses materno-toxiques dans ces deux espèces. Des anomalies viscérales étaient également notées chez le lapin. Une diminution de la croissance et de la survie postnatale secondaire à la toxicité maternelle a également été observée chez le rat.

Données cliniques

Le rapport publié en 2019 ne permettait pas de conclure sur le risque de survenue de malformations congénitales chez des enfants exposés *in utero* au rufinamide seul, les données cliniques étant quasi inexistantes.

Aucune nouvelle étude ou donnée n'ayant été identifiée, les risques associés à la prise de rufinamide au cours de la grossesse demeurent indéterminés à ce jour.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

En l'absence de données suffisantes, aucune conclusion ne peut être émise quant au risque de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez des enfants exposés *in utero* au rufinamide seul.

Tiagabine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

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

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Des malformations diverses ont été observées chez le rat en présence d'une toxicité maternelle. Chez le lapin, des pertes embryonnaires et une augmentation de l'incidence des variations fœtales ont été rapportées en présence d'une toxicité maternelle mais aucune malformation n'a été constatée. Une toxicité péri et postnatale était également mise en évidence chez le rat (augmentation de la mortalité et diminution de la survie et de la croissance postnatales) à dose maternotoxique.

Données cliniques

Le rapport publié en 2019 ne permettait pas de conclure sur le risque malformatif, fœtotoxique et néonatal de la tiagabine, les données cliniques étant quasi inexistantes.

Aucune nouvelle étude ou donnée n'ayant été identifiée, les risques associés à la prise de tiagabine au cours de la grossesse demeurent indéterminés à ce jour.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

En l'absence de données suffisantes, aucune conclusion ne peut être émise quant au risque de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez des enfants exposés *in utero* à la tiagabine.

Topiramate

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

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

RISQUE MALFORMATIF

Données cliniques - Fréquence globale de malformation

L'étude conduite en 2017 par l'ANSM et la CNAM [bibliographie 19] rapporte que les enfants exposés *in utero* au topiramate ont un risque de malformations majeures (ensemble des 26 malformations majeures étudiées) de l'ordre de 2 à 3 fois plus élevé que les enfants non exposés (OR = 2,3; IC 95 % [1,3 ; 4,1]). Cette augmentation du risque était confirmée par la méta-analyse réalisée par WESTON *et al.*, 2016 [bibliographie 6] [tableau 1].

Dans la méta-analyse de metaPreg, l'augmentation du risque de malformations majeures en cas d'exposition au topiramate au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse se confirme, aussi bien dans l'analyse portant sur toutes indications confondues (OR = 2,25; IC 95 % [1,46 ; 3,47]; n = 901 exposés; 11 études) que dans celle dédiée à l'indication épilepsie (OR = 2,06; IC 95 % [1,34 ; 3,17]; n = 323 exposés; 9 études) [bibliographies 8, 9, 11, 14, 16, 36, 42, 44, 46, 131, 132]. Cependant, l'augmentation de ce risque n'est plus statistiquement significative lorsque l'on base la comparaison à un groupe témoin d'enfants nés de mères épileptiques non traitées (OR = 1,67; IC 95 % [0,72 ; 3,85]; n = 142 exposés; 6 études) [bibliographies 11, 14, 36, 42, 44, 46].

Données cliniques - Types de malformations

L'augmentation du risque de fentes orales en cas d'exposition au topiramate pendant la grossesse est confirmée par la méta-analyse de metaPreg :

- ◆ OR = 3,03; IC 95 % [1,90 ; 4,83] (n = 4 639 exposés; 7 études) pour les fentes orofaciales [bibliographies 8, 11, 14, 19, 102, 133, 134];
- ◆ OR = 4,24; IC 95 % [2,15; 8,38] (n = 2 319 exposés; 4 études) pour les fentes labiales +/- fentes palatines [bibliographies 19, 26, 132, 133].

Cette méta-analyse confirme également :

- ◆ le risque d'hypospadias (OR = 4,03; IC 95 % [1,56; 10,45]; n = 1 056 exposés; 4 études) [bibliographies 8, 11, 19, 102];
- ◆ le risque de microcéphalie/petite circonférence crânienne pour l'âge gestationnel (OR = 7,34; IC 95 % [3,39; 15,86]; n = 565 exposés; 2 études) [bibliographies 14, 19].

Des associations entre l'exposition *in utero* au topiramate et d'autres types de malformations ont également été rapportées, mais à ce jour aucun lien causal entre l'utilisation du topiramate et ces malformations n'a été mis en évidence.

Données cliniques - Relation dose-effet

Les données disponibles vont dans le sens d'une relation dose-effet, mais cela reste à confirmer car ces données ne permettent pas de déterminer de dose seuil [bibliographies 13, 134, 135].

Conclusion sur le risque malformatif

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, les données montrent une augmentation d'un facteur de 2 à 3 fois la fréquence globale de malformations liée à une exposition *in utero* au topiramate, et particulièrement les fentes orales, les hypospadias et les microcéphalies. Si l'initiation ou la poursuite d'un traitement par topiramate s'avère nécessaire chez la femme en âge de procréer, ce risque malformatif est à considérer et doit être pris en compte en cas d'exposition au cours de la grossesse.

PARAMÈTRES ANTHROPOMÉTRIQUES

Les résultats de la méta-analyse de metaPreg confirment un sur-risque de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel chez les enfants exposés *in utero* au topiramate, aussi bien pour l'ensemble des indications (OR = 1,64; IC 95 % [1,13; 2,38]; n = 3 477 exposés; 7 études) [bibliographies 14, 23, 92, 104, 106, 110, 124] que dans l'analyse dédiée à l'indication épilepsie (OR = 1,79; IC 95 % [1,19; 2,72]; n = 611 exposés; 3 études) [bibliographies 106, 110, 124]. Si l'importante hétérogénéité entre les études ($I^2 = 83\%$ et 62% respectivement) doit rendre prudente l'interprétation de ces résultats, il existe une plausibilité pharmacologique. En effet, une perte de poids ou l'absence de prise de poids chez des enfants traités par topiramate en monothérapie a été observée dans les études cliniques pédiatriques avec le topiramate. Ceci justifie de surveiller attentivement le poids de la mère (dès le début de la grossesse) et de lui apporter des suppléments nutritionnels ou d'augmenter l'apport calorique, si nécessaire.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

La méta-analyse de metaPreg montre une association entre l'exposition *in utero* au topiramate et la survenue de trouble/retard de langage chez l'enfant (OR = 1,52; IC 95 % [1,10; 2,10]; n = 522 exposés; 5 études) [bibliographies 23, 80, 81, 109, 136], non retrouvée lors de l'analyse dédiée à l'indication épilepsie, mais avec un nombre trop limité de patients pour pouvoir conclure (OR = 1,76; IC 95 % [0,63; 4,86]; n = 36; 3 études) [bibliographies 80, 81, 109].

Les résultats de metaPreg montrent que l'exposition prénatale au topiramate augmente aussi le risque de TSA. En effet, la méta-analyse portant sur le critère combiné « diagnostic/suspicion » et le critère « diagnostic » montrent des résultats similaires (respectivement OR = 1,95; IC 95 % [1,14; 3,35]; n = 955 exposés; 4 études et OR = 1,96; IC 95 % [1,12; 3,42]; n = 949 exposés; 3 études) [bibliographies 22, 23, 88, 89]. Cette augmentation persiste lorsqu'on base l'analyse à l'indication de l'épilepsie avec un groupe de comparaison constitué d'enfants nés de mères épileptiques non traitées (OR = 2,66; IC 95 % [1,35; 5,25]; n = 252 exposés; études) [bibliographies 22, 89].

Les résultats de la méta-analyse concernant le risque de troubles du développement cognitif ne montrent pas une augmentation statistiquement significative chez les enfants les enfants de 3 à 6 ans (OR = 3,91; IC 95 % [0,71; 21,45]; n = 486 exposés; 2 études).

Chez les enfants de plus de 6 ans, la méta-analyse de metaPreg porte sur deux études dont le résultat est essentiellement porté par une étude qui investigate le risque de déficit intellectuel sévère chez des enfants âgés de plus de 6 ans [bibliographie 22]. Cette étude est basée sur la combinaison de plusieurs registres nordiques (Suède, Norvège, Finlande, Danemark et Islande) et inclut près de 25 000 enfants exposés *in utero* à au moins un médicament antiépileptique entre 1996 et 2017 et suivis en moyenne jusqu'à leur 8^e année. Compte tenu du nombre important de données et des ajustements appropriés dans cette étude, elle est considérée comme majeure dans l'évaluation du risque de troubles neurodéveloppementaux associés à l'utilisation de médicaments antiépileptiques. Cette étude retrouve un risque accru de déficit intellectuel chez les enfants exposés *in utero* au topiramate en monothérapie en comparaison aux sujets de la population générale non exposés aux antiépileptiques (HRa* = 3,92; IC 95 % [1,76; 8,74]) et également en comparaison aux enfants nés de mères atteintes d'épilepsie non traitées (HRa* = 3,47; IC 95 % [1,40; 8,63]).

Conclusion sur le risque neurodéveloppemental

Au regard de l'ensemble des données disponibles, une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux, plus particulièrement de troubles du spectre autistique et de déficit intellectuel, doit être considérée lors du choix du traitement. Si l'initiation ou la poursuite d'un traitement par topiramate s'avère nécessaire chez une femme en âge de procréer, une information complète sur ce risque neurodéveloppemental doit être donnée à la femme pour une décision éclairée et pris en compte pour le suivi de l'enfant en cas d'exposition pendant la grossesse.

* HRa = Hazard Ratio ajusté.

Valproate

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

Le valproate n'a pas d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux.

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

Le valproate a induit des effets tératogènes (malformations de plusieurs systèmes d'organes) chez la souris, le rat et le lapin.

Données cliniques

Comme décrit dans le RCP des spécialités à base de valproate, et d'après la méta-analyse de WESTON *et al.*, 2016 [bibliographie 6], le risque de malformation majeure chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est d'environ 11 % [tableau 1].

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (2 à 3 %), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et/ou palatines, des cranios-ténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps. L'exposition *in utero* au valproate peut également entraîner un déficit auditif ou une surdité unilatérale ou bilatérale due aux malformations de l'oreille et/ou du nez (effet indirect) et/ou à la toxicité directe sur la fonction auditive. Lorsque les évolutions sont rapportées, il y a persistance du déficit dans la majorité des cas. L'exposition *in utero* au valproate peut entraîner des malformations oculaires (notamment des colobomes et une microphthalmie), rapportées conjointement à d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la capacité visuelle.

La méta-analyse de metaPreg confirme l'augmentation du risque de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* au valproate (OR = 3,11; IC 95 % [2,43; 3,96]; n = 5 663 exposés; 24 études) [bibliographies 8-10, 14, 16, 20, 25, 29, 31, 32, 34-40, 42, 43, 45, 46, 94, 137, 138].

Concernant les types de malformations, la méta-analyse de metaPreg confirme l'augmentation du risque de :

- ◆ malformations cardiaques (OR = 2,92; IC 95 % [2,16; 3,96]; n = 5 217 exposés; 14 études) [bibliographies 8, 10, 14-16, 26, 31, 36, 37, 41, 46, 102, 111, 137];
- ◆ anomalies de fermeture du tube neural (OR = 9,34; IC 95 % [4,08; 21,40]; n = 3 298 exposés; 7 études) [bibliographies 8, 10, 31, 36, 37, 42, 102] et plus particulièrement de spina bifida (OR = 13,80; IC 95 % [7,20; 26,46]; n = 1 764 exposés; 6 études) [bibliographies 14, 15, 19, 35, 38, 49];
- ◆ hypospadias (OR = 5,47; IC 95 % [3,92; 7,65]; n = 4 947 exposés; 9 études) [bibliographies 8, 10, 14, 16, 19, 37, 102, 111, 137];
- ◆ malformations des membres (OR = 2,85; IC 95 % [1,79; 4,55]; n = 2 695 exposés; 7 études) [bibliographies 10, 14, 15, 26, 36, 41, 46];

- ◆ fentes orofaciales (OR = 3,99; IC 95 % [2,46; 6,46]; n = 4 867 exposés; 6 études) [bibliographies 8, 10, 14, 16, 19, 102].

Cette méta-analyse montre aussi une augmentation statistiquement significative du risque de cranios-ténose (OR = 6,12; IC 95 % [1,26; 29,85]; n = 914 exposés; 2 études) [bibliographies 19, 111]. Il convient cependant de noter que ces données reposent sur un effectif faible et un nombre limité d'études. Les données portant sur les malformations oculaires, du nez ou sur la surdité sont trop limitées pour apporter de nouveaux éléments.

Relation dose-effet

Le risque de malformation est dose-dépendant lors d'une monothérapie avec le valproate et les données suggèrent qu'il est aussi dose-dépendant lors d'une polythérapie avec le valproate. Des études montrent une augmentation importante du risque de malformation majeure dès 600 mg/j [bibliographies 8, 10, 15, 42, 46, 102]. Cependant, aucune dose seuil excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Conclusion sur le risque malformatif

Les résultats de metaPreg confirment les risques déjà connus liés à l'exposition *in utero* au valproate et n'identifient pas de nouveaux risques. Le valproate est l'antiépileptique entraînant le plus de malformations (11 % de malformations majeures). Un traitement par valproate ne pourra être initié chez une femme en âge de procréer uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Son usage se fera dans des conditions très strictes ayant pour but d'éviter toute grossesse avec ce médicament.

PARAMÈTRES ANTHROPOMÉTRIQUES

La méta-analyse de metaPreg ne montre pas d'augmentation du risque de prématurité (naissance avant 37 SA) chez les enfants exposés *in utero* au valproate (OR = 1,08; IC 95 % [0,99; 1,17]; n = 4 796 exposés; 15 études) [bibliographies 14, 23, 28, 53, 65, 73, 90, 92, 103-105, 110, 122, 138, 139]. Les résultats mettent en évidence une augmentation statistiquement significative du petit poids à la naissance (OR = 1,49; IC 95 % [1,23; 1,82]; n = 2 363 exposés; 6 études) [bibliographies 23, 82, 92, 103, 140, 141]. Cependant, il n'y a pas d'association lorsque l'analyse porte sur l'usage du valproate dans l'épilepsie (OR = 1,35; IC 95 % [0,92; 2,00]; n = 1 797 exposés; 4 études) [bibliographies 23, 82, 103, 140].

DONNÉES PÉRINATALES

Comme décrit dans le RCP des spécialités à base de valproate, de très rares cas de syndrome hémorragique et des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Concernant le syndrome hémorragique, celui-ci est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémié et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation.

Une hypoglycémie et un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peuvent survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

La méta-analyse de metaPreg montre par ailleurs, une augmentation du risque de présenter un faible score d'Apgar (inférieur à 7) à 5 min [OR = 1,76; IC 95 % [1,06; 2,91]; n = 1 026 exposés; 7 études].

Une majoration du recours à des soins médicaux chez le nouveau-né est mis en évidence chez ceux exposés au valproate *in utero* [OR = 1,98; IC 95 % [1,52; 2,59]; n = 777 exposés; 6 études]. Ces données reposent cependant sur un effectif faible.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

Comme décrit dans le RCP des spécialités à base de valproate, les études mettent en évidence un risque accru de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés *in utero*. Lorsque le valproate est administré en monothérapie, les études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles et verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

La méta-analyse de metaPreg confirme l'augmentation statistiquement significative du risque global de troubles neurodéveloppementaux [OR = 4,09; IC 95 % [3,54; 4,73]; n = 3 740 exposés; 10 études]. L'association persiste lorsqu'on base l'analyse à l'indication épilepsie [OR = 3,24; IC 95 % [2,20; 4,79]; n = 3 173 exposés; 9 études] [bibliographies 22, 23, 35, 38, 52-56, 58, 100].

a) Troubles de développement cognitif et psychomoteur

Comme décrit dans le RCP des spécialités à base de valproate, le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés *in utero* au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est montré que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel.

La méta-analyse de metaPreg montre une augmentation du risque de retard de développement psychomoteur chez les enfants exposés *in utero* au valproate dans l'analyse toutes indications confondues ou dans l'indication épilepsie [respectivement OR = 3,03; IC 95 % [1,99; 4,64]; n = 373 exposés; 10 études et OR = 2,72; IC 95 % [1,74; 4,24]; n = 343 exposés; 9 études] [bibliographies 35, 52, 54, 58, 62, 63, 108, 109, 110, 108, 142]. Il convient de noter que les effectifs sont limités pour ce critère d'analyse.

De même, un impact sur le développement cognitif des enfants exposés *in utero* au valproate est observé (les données suivantes sont celles issues de l'indication épilepsie) :

- ◆ chez les enfants âgés de moins de 3 ans, un risque de troubles du développement cognitif est statistiquement significatif [OR = 4,09; IC 95 % [1,87; 8,96]; n = 190 exposés; 5 études] [bibliographies 59, 60, 62, 63, 108]. Au-delà du faible effectif, il convient de noter pour cette analyse, une hétérogénéité modérée [$I^2 = 58\%$];
- ◆ chez les enfants âgés de 3 à 6 ans, on observe dans l'indication épilepsie une augmentation du risque de troubles du développement cognitif [OR = 6,12; IC 95 % [3,14; 11,91]; n = 1 170 exposés; 6 études] et plus particulièrement d'un risque de déficit intellectuel sévère [OR = 5,02; IC 95 % [3,12; 8,08]; n = 1 101 exposés; 4 études] [bibliographies 23, 60, 65, 71];
- ◆ chez les enfants âgés de plus de 6 ans, une augmentation du risque de troubles du développement cognitif est également retrouvée dans l'indication épilepsie [OR = 2,43; IC 95 % [1,80; 3,29]; n = 2 201 exposés; 11 études] et notamment un risque de déficit intellectuel sévère [OR = 2,67 [1,87; 3,80]; n = 2 003 exposés; 6 études] [bibliographies 22, 52, 58, 60, 69-75, 109].

b) Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Comme décrit dans le RCP des spécialités à base de valproate, les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de développer un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) (environ 1,5 fois plus élevé) par rapport à la population non exposée.

La méta-analyse de metaPreg confirme une augmentation statistiquement significative du critère combiné « diagnostic/suspicion » de TDAH chez les enfants exposés *in utero* au valproate [OR = 1,70; IC 95 % [1,39; 2,09]; n = 854 exposés; 11 études]. Cette augmentation persiste dans l'analyse du critère « diagnostic » [OR = 1,81; IC 95 % [1,42; 2,30]; n = 586 exposés; 6 études] [bibliographies 43, 52, 54, 58, 82-86, 100, 109]. L'association persiste lorsqu'on base l'analyse à l'indication épilepsie avec cependant des effectifs faibles pour cette analyse (n = 245 exposés pour le critère « diagnostic/suspicion » et n = 167 exposés pour le critère « diagnostic »).

c) Trouble du spectre autistique (TSA)

Comme décrit dans le RCP des spécialités à base de valproate, les données disponibles provenant d'une étude montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du spectre de l'autisme (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à la population non exposée.

La méta-analyse de metaPreg confirme cette augmentation du risque de TSA chez les enfants exposés *in utero* au valproate avec une association retrouvée lorsque le critère combiné « diagnostic/suspicion » de TSA est considéré [OR = 2,87; IC 95 % [2,39; 3,43]; n = 3 992 exposés; 9 études] [bibliographies 22, 23, 43, 52, 54, 86-89]. Cette association persiste lorsque l'analyse porte sur le critère « diagnostic » uniquement [OR = 2,92; IC 95 % [2,43; 3,51]; n = 3 965 exposés; 8 études] [bibliographies 22, 23, 43, 52, 54, 86-88]. L'association persiste lorsqu'on base l'analyse à l'indication épilepsie [critère « diagnostic » : OR = 2,78; IC 95 % [2,17; 3,56]; n = 3 040; 7 études] [bibliographies 22, 23, 43, 52, 54, 86, 88].

d) Troubles/retard du langage et de l'apprentissage

La méta-analyse de metaPreg montre une augmentation statistiquement significative du risque de troubles/retard du langage chez les enfants exposés *in utero* au valproate [OR = 2,82; IC 95 % [2,01; 3,95]; n = 1 402 exposés; 15 études] [bibliographies 23, 52, 60, 63, 66, 67, 69, 71, 73, 78-80, 100, 108, 109]. Il convient cependant de noter l'hétérogénéité modérée des études incluses dans la méta-analyse [$I^2 = 53\%$].

Relation dose-effet

Le risque de troubles neurodéveloppementaux (y compris l'autisme) semble dose-dépendant lorsque le valproate est utilisé en monothérapie. Des études montrent que ce risque est fortement augmenté dès 750 ou 800 mg/j [bibliographies 22, 52, 67, 70, 109]. Cependant, il n'existe pas de données permettant de déterminer une dose excluant ce risque.

Conclusion sur le risque neurodéveloppemental

Les résultats de metaPreg confirment les risques déjà connus du valproate à savoir que les enfants exposés *in utero* aux médicaments à base de valproate ou ses dérivés présentent un risque élevé de troubles graves du développement, allant jusqu'à 40 % des enfants exposés. Les effets suivants sur le développement peuvent être observés :

- ◆ retard dans l'apprentissage de la marche et de la parole ;
- ◆ QI (Quotient Intellectuel) inférieur à celui d'autres enfants du même âge, avec une fréquence multipliée jusqu'à 5-6 fois par rapport à la population non exposée ;
- ◆ difficultés de langage avec une fréquence multipliée par 3 par rapport à la population non exposée ;
- ◆ troubles de la mémoire ;
- ◆ autisme ou troubles du spectre autistique avec une fréquence augmentée par 3 par rapport à la population non exposée ;
- ◆ risque accru de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) environ 1,5 fois plus élevé par rapport à la population non exposée.

Une évaluation européenne du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les mois précédant la conception est actuellement menée.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/evaluation-europeenne-du-risque-potentiel-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-dont-le-pere-a-ete-traite-par-valproate-dans-les-mois-precedant-la-conception>

L'ensemble des informations à connaître en cas de traitement par valproate sont disponibles sur le site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/valproate-et-grossesse>

Vigabatrine

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

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

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

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

Fréquence globale de malformations

Dans le rapport publié en 2019, les données étaient insuffisantes pour pouvoir conclure sur le risque de malformations après exposition *in utero* à la vigabatrine.

Dans la méta-analyse réalisée par metaPreg et portant sur 5 études prospectives comparatives, aucun cas de malformations majeures n'a été retrouvé parmi les enfants issus de 20 grossesses exposées à la vigabatrine [bibliographies 8, 11, 16, 36, 42]. Compte tenu du faible effectif inclus dans l'analyse, ces résultats sont à considérer avec prudence.

Les données disponibles demeurent insuffisantes pour conclure sur le risque de survenue de malformations congénitales majeures associé à la prise de vigabatrine au cours de la grossesse.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

En l'absence de données suffisantes, aucune conclusion ne peut être émise quant au risque de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez des enfants exposés *in utero* à la vigabatrine.

RISQUE D'ANOMALIE DU CHAMP VISUEL

Les données publiées sur le risque d'anomalie du champ visuel chez 6 enfants exposés *in utero* à la vigabatrine rapportent des résultats limités aux tests ophtalmologiques sans diagnostic formel d'anomalie du champ visuel [bibliographies 143, 144]. De plus, le nombre très faible d'enfants examinés ne permet pas une évaluation correcte de ce risque potentiel. Des cas d'anomalie du champ visuel après exposition *in utero* ont été notifiés en pharmacovigilance. L'absence d'analyse détaillée de ces cas ne permet pas de conclure et nécessite de demander au laboratoire une analyse précise de ceux-ci. Si l'initiation ou la poursuite du traitement par la vigabatrine s'avère nécessaire chez la femme en âge de procréer, ce risque est à considérer et les effets ophtalmologiques doivent être pris en compte pour le suivi de l'enfant en cas d'exposition pendant la grossesse.

Zonisamide

INTERACTIONS AVEC LA CONTRACEPTION HORMONALE

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

RISQUE MALFORMATIF

Données animales

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

Données cliniques - Fréquence globale de malformation

Dans le rapport publié en 2019, les données étaient insuffisantes pour pouvoir conclure sur le risque de malformations après exposition *in utero* au zonisamide.

La méta-analyse réalisée par metaPreg a montré une augmentation non statistiquement significative du risque de malformations majeures chez les enfants exposés *in utero* au zonisamide comparativement aux enfants non exposés [OR = 2,23 ; IC 95 % [0,81 ; 6,18] ; n = 230 exposés ; 4 études] [bibliographies 8, 9, 16, 44]. Cependant, compte tenu du faible effectif inclus dans l'analyse (5 cas parmi 230 exposés), ces résultats sont à considérer avec prudence.

Données cliniques - Types de malformations

Il n'y a pas de données permettant de réaliser une méta-analyse sur les types de malformations. Dans le rapport publié en 2019, les données colligées prospectivement et rétrospectivement, et sans co-exposition à un antiépileptique connu pour être tératogène, rapportaient 10 cas de malformations. La proportion d'anomalie du système nerveux central apparaissait élevée par rapport aux autres types de malformations.

Conclusion sur le risque malformatif

Les données demeurent insuffisantes pour conclure sur le risque de survenue de malformations congénitales majeures ou sur un profil malformatif associé à la prise de zonisamide au cours de la grossesse.

PARAMÈTRES ANTHROPOMÉTRIQUES

S'agissant des retards de croissance, une étude suggère que l'exposition *in utero* au zonisamide en monothérapie entraîne une diminution statistiquement significative du poids et de la taille à la naissance ainsi qu'une augmentation du risque de faible poids pour l'âge gestationnel, comparativement aux enfants exposés à la lamotrigine [RRa = 1,9 ; IC 95 % [1,2 ; 3,0]] [bibliographie 124].

De surcroît, il existe une plausibilité pharmacologique puisqu'une perte de poids ou l'absence de prise de poids a été observée chez les patients traités (adultes et population pédiatrique) dans les études cliniques avec le zonisamide. Si l'initiation ou la poursuite du traitement par zonisamide s'avère nécessaire chez la femme en âge de procréer, ce risque est à considérer et justifie, en cas d'exposition pendant la grossesse, de surveiller attentivement la croissance fœtale et le poids de la mère (dès le début de la grossesse) et de lui apporter des suppléments nutritionnels ou d'augmenter l'apport calorique, si nécessaire.

RISQUE NEURODÉVELOPPEMENTAL

En l'absence de données suffisantes, aucune conclusion ne peut être émise quant au risque de survenue de troubles neurodéveloppementaux chez des enfants exposés *in utero* au zonisamide.



ANNEXE 3

TABLEAU DE CORRESPONDANCE DES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Une correspondance entre les grandes dimensions des troubles neurodéveloppementaux retenus comme critères de jugement pour les méta-analyses et les outils de mesure correspondant retrouvés dans les études a été établie en collaboration avec des spécialistes du domaine (psychiatre et pédopsychiatre à valence biostatistiques / méta-analyses).

Ce tableau n'a pas vocation à être exhaustif et est enrichi au fur et à mesure de l'implémentation d'études selon les échelles/critères utilisés.

TABLEAU DE CORRESPONDANCE DES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX (1/4)

Troubles	Définitions des troubles et échelles/critères utilisés pour les documenter	Commentaires	Nommé dans le rapport
Troubles neurodéveloppementaux (non différenciés par les auteurs)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Troubles neurodéveloppementaux non différenciés par les auteurs et tels qu'indiqués dans les dossiers médicaux (CIM-10: F70-F90.9 ou diagnostic clinique), pouvant inclure des retards de développement intellectuel, des retards/troubles du langage, (...) et au moins un trouble de type trouble du spectre autistique ou trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. 2. Besoins éducatifs particuliers, écoles spécialisées... 	À noter : cette catégorie n'est pas un regroupement des sous-catégories ci-dessous.	Risque global de troubles du neurodéveloppement.
Retard de développement intellectuel (< 3 ans)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostic de retard de développement intellectuel indiqué dans les dossiers médicaux. 2. Score global de quotient de développement (QD) < 85 (ou < 1 SD), évalué avec l'une des échelles suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Griffiths mental development scales (Griffiths)</i> • <i>Bayley Scales of Infant Development (Bayley)</i> • <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)</i> • <i>Denver Developmental Screening Test (DDST)</i> • <i>Non-verbal intelligence test of Snijders-Oomen (SON-R)</i> • <i>The Revision of the Amsterdam Children's Intelligence Test (RAKIT)</i> • <i>Early childhood development scale of Brunet-Lézine</i> • <i>Mullen Scales of Early Learning</i> 3. Indice de développement mental ou score de performance du quotient intellectuel < 85 (ou < 1 SD), évalués avec des échelles globales telles que : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bayley Scales of Infant Development (Bayley)</i> • <i>Griffiths mental development scales (Griffiths)</i> • <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)</i> 4. Score global < 85 (ou < 1 SD) aux échelles de comportement adaptatif (avec une homogénéité des sous-scores), telles que : <ul style="list-style-type: none"> • <i>VINELAND-II - Vineland adaptative behavior scale ou Vineland Social Maturity Scale</i> • <i>ABAS II (Adaptive behavior assessment system) (parents et/ou enseignants)</i> 	À noter : chacune de ces catégories inclut les résultats relatifs à l'ensemble des retards de développement intellectuel (sans distinction de la sévérité) et, à défaut, les résultats relatifs aux retards sévères de développement intellectuel. Si une étude rapporte les 2, seuls les résultats pour l'ensemble des retards de développement intellectuel sont rapportés dans cette catégorie (puisqu'ils incluent les retards sévères).	Risque de trouble du développement cognitif.

CIM : Classification internationale des maladies ; DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; QD : quotient de développement ; QI : quotient intellectuel ; SD : écart type (standard deviation). Les noms des échelles sont indiqués en italique car non traduites de l'anglais.

TABLEAU DE CORRESPONDANCE DES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX (2/4)

Troubles	Définitions des troubles et échelles/critères utilisés pour les documenter	Commentaires	Nommé dans le rapport
<p>Retard de développement intellectuel (3-6 ans)</p> <p>Retard de développement intellectuel (> 6 ans)</p>	<ol style="list-style-type: none"> Diagnostic de retard de développement intellectuel indiqué dans les dossiers médicaux Score global de quotient intellectuel (QI) < 85 (ou < 1 SD), évalué avec l'une des échelles suivantes : <ul style="list-style-type: none"> Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) Differential ability scales (DAS) Non-verbal intelligence test of Snijders-Oomen (SON-R) The Revision of the Amsterdam Children's Intelligence Test (RAKIT) Color Progressive Matrices (CPM or PM47) Color Progressive Matrices (CPM-BF) Standard Progressive Matrices (SPM or PM38) Stanford-Binet intelligence scales McCarthy Scales of Children's Abilities Score de performance du quotient intellectuel < 85 (ou < 1 SD), évalué avec des échelles globales telles que : <ul style="list-style-type: none"> McCarthy Scales of Children's Abilities Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) Score global < 85 (ou < 1 SD) aux échelles de comportement adaptatif (avec une homogénéité des sous-scores), telles que : <ul style="list-style-type: none"> VINELAND-II - Vineland adaptive behavior scale ou Vineland Social Maturity Scale ABAS II (Adaptive behavior assessment system) (parents et/ou enseignants) 		
<p>Retard sévère de développement intellectuel (< 3 ans)</p>	<ol style="list-style-type: none"> Diagnostic de retard sévère de développement intellectuel (ou retard mental) indiqué dans les dossiers médicaux (CIM-9: 317-319 ; CIM-10: F70-F79 ; DSM-5: 319, 315.8 ; ou diagnostic clinique.) Score global de quotient de développement < 70 (ou < 2SD), évalué avec : <ul style="list-style-type: none"> Griffiths mental development scales (Griffiths) Bayley Scales of Infant Development (Bayley) (corrected for number of weeks born prematurely) Denver Developmental Screening Test (DDST) Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) Non-verbal intelligence test of Snijders-Oomen (SON-R) The Revision of the Amsterdam Children's Intelligence Test (RAKIT) Differential ability scales (DAS) Early childhood development scale of Brunet-Lézine Score global < 70 (ou 2 SD) aux échelles de comportement adaptatif (avec une homogénéité des sous-scores), telles que : <ul style="list-style-type: none"> VINELAND-II - Vineland adaptive behavior scale ou Vineland Social Maturity Scale ABAS II (Adaptive behavior assessment system) (parents et/ou enseignants) 		Risque de déficit intellectuel sévère.

CIM : Classification internationale des maladies ; DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; QD : quotient de développement ; QI : quotient intellectuel ; SD : écart type (standard deviation). Les noms des échelles sont indiqués en italique car non traduites de l'anglais.

TABLEAU DE CORRESPONDANCE DES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX (3/4)

Troubles	Définitions des troubles et échelles/critères utilisés pour les documenter	Commentaires	Nommé dans le rapport
Troubles ou retard du développement des acquisitions scolaires (si plusieurs résultats sont fournis pour différents âges : inclusion du résultat de l'âge le plus élevé)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostic de troubles du développement des acquisitions scolaires indiqué dans les dossiers médicaux (CIM-10: F81 ; DSM-5: 315 sauf 315.4 ; ou diagnostic clinique). 2. Dyslexie, dysorthographe... (sauf dysphasie et dyspraxie) (CIM-10: F82 ; DSM-5: 315.0, 315.1, 315.2 ; ou diagnostic clinique). 3. Performances scolaires ou académiques (orthographe, lecture, maths...) : par exemple, moindre réussite aux examens, notes moins élevées... 		Risque de retard des apprentissages scolaires.
Troubles ou retard du développement moteur (si plusieurs résultats sont fournis pour différents âges : inclusion du résultat de l'âge le plus élevé)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostic de troubles du développement moteur (CIM-10: F82 ; DSM-5: 315.4 ; ou diagnostic clinique) indiqué dans les dossiers médicaux ou retards avérés sur les étapes clés du développement moteur (tenue assise, acquisition de la marche...). 2. Dyspraxie (CIM-10: F82 ; DSM-5: 315.4 ; ou diagnostic clinique). 3. Quotient intellectuel psychomoteur < 85 (ou < 1 SD) ou troubles moteurs évalués avec : <ul style="list-style-type: none"> • Miller function and participation scales (M-FUN) • Touwen's test • The Alberta Infant Motor Scale (AIMS) • Scores psychomoteurs d'échelles plus globales : <ul style="list-style-type: none"> - QI ou QD motor (Griffiths scales, Bayley scales...) - Schedule of Growing Skills II (SGS II) - Motor VINELAND 	À noter : si une étude rapporte 2 sous-scores d'une même échelle, sans fournir le score global (ex : « motricité fine » et « motricité globale »), seul le résultat le plus défavorable (OR le plus élevé) est inclus dans la catégorie globale (worst case scenario).	Risque de retard du développement psychomoteur.
Trouble du spectre autistique (TSA) : diagnostic	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostic de trouble du spectre autistique ou sous-entités (autisme infantile, autisme atypique, syndrome de Rett, syndrome d'Asperger...) indiqué dans les dossiers médicaux (CIM-9: 299 ; CIM-10: F84.0-F84.9 ; DSM-5: 299 ; ou diagnostic clinique). 2. Diagnostic de troubles du spectre autistique, évalués avec l'une des échelles suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Childhood Autism Rating Scale (CARS) when score >30 • Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) • Revised Behavior Summarized Evaluation scale (BSE-R) • Autism Diagnostic Interview (ADI) • Autism Diagnostic Interview – revised (ADI-R) 		Troubles du spectre autistique (TSA) : diagnostic.
Trouble du spectre autistique (TSA) : suspicion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspicion de trouble du spectre autistique (< 18 mois), évalués avec l'une des échelles suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Checklist for Autism in Toddlers (CHAT) • Modified Checklist Autism for Toddlers (M-CHAT) • Modified Checklist Autism for Toddlers Révisé/ Follow-up (M-CHAT-R/F) • Quantitative Checklist for Autism (Q-CHAT) 2. Suspicion de trouble du spectre autistique (> 18 mois), évalués avec : <ul style="list-style-type: none"> • The 40-item Social Communication Questionnaire (SCQ) • Modified Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ) • Autism Screening Questionnaire (ASQ ; ASQ-II) • Autism- spectrum Quotient (AQ) • Childhood Autism Rating Scale (CARS) when score between 27-29 • Social Responsiveness Scale (SRS) • Social Emotional Questionnaire 		Troubles du spectre autistique (TSA) : suspicion.

CIM : Classification internationale des maladies ; DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; QD : quotient de développement ; QI : quotient intellectuel ; SD : écart type (standard deviation). Les noms des échelles sont indiqués en italique car non traduites de l'anglais.

TABLEAU DE CORRESPONDANCE DES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX (4/4)

Troubles	Définitions des troubles et échelles/critères utilisés pour les documenter	Commentaires	Nommé dans le rapport
Trouble du spectre autistique (TSA) : diagnostic ou suspicion (si diagnostic non disponible)	<p>Pour les échelles : se rapporter aux 2 catégories de trouble du spectre autistique (TSA) ci-dessus.</p> <p>À noter : cette catégorie inclut les résultats obtenus avec des échelles diagnostiques, et à défaut ceux obtenus avec des échelles de repérage. Si une étude rapporte les 2, seuls les résultats obtenus avec des échelles diagnostiques sont rapportés dans cette catégorie.</p>		Troubles du spectre autistique (TSA) : critère combiné « diagnostic /suspicion ».
Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : diagnostic	<ol style="list-style-type: none"> Diagnostic de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, indiqué dans les dossiers médicaux (CIM-10: F90 ; DSM-5: 314 ; ou diagnostic clinique). Prescription de traitement indiqué dans le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (méthylphénidate...). Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, évalués par plusieurs investigateurs (≥2), avec : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Conners' rating scales (parents and teachers)</i> • <i>Behavior assessment system for children (BASC) (parents and teachers)</i> • <i>Attention Problems and Hyperactivity Scales</i> • <i>Child Behaviour Checklist</i> 	<p>À noter : si une étude rapporte 2 sous-scores d'une même échelle, sans fournir le score global (ex : « inattention » et « hyperactivité »), seul le résultat le plus défavorable (OR le plus élevé) est inclus dans la catégorie globale (<i>worst case scenario</i>).</p>	Trouble déficitaire de l'attention (TDA) avec ou sans hyperactivité : diagnostic.
Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : suspicion	<ol style="list-style-type: none"> Suspicion de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, évalués par un investigateur, avec : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Conners' rating scales (parents or teachers)</i> • <i>Attention Problems and Hyperactivity Scales ex: Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ); Behavior assessment system for children (BASC) (parents or teachers)</i> • <i>Child Behaviour Checklist (CBCL)</i> • <i>Social Emotional Questionnaire</i> 		Trouble déficitaire de l'attention (TDA) avec ou sans hyperactivité : suspicion.
Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : diagnostic ou suspicion (si diagnostic non disponible)	<p>Pour les échelles : se rapporter aux 2 catégories du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ci-dessus.</p> <p>À noter : cette catégorie inclut les résultats obtenus avec des échelles diagnostiques, et à défaut ceux obtenus avec des échelles de repérage. Si une étude rapporte les 2, seuls les résultats obtenus avec des échelles diagnostiques sont rapportés dans cette catégorie.</p>		Trouble déficitaire de l'attention (TDA) avec ou sans hyperactivité : critère combiné « diagnostic /suspicion ».

CIM : Classification internationale des maladies ; DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; QD : quotient de développement ; QI : quotient intellectuel ; SD : écart type (standard deviation). Les noms des échelles sont indiqués en italique car non traduites de l'anglais.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cross, J.H., Epilepsy in the WHO European region: fostering epilepsy care in Europe. *Epilepsia*, 2011. 52(1): p. 187-8.
2. Fiest, K.M., et al., Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017. 88(3): p. 296-303.
3. World Health, O., Epilepsy: a public health imperative: summary. 2019, World Health Organization: Geneva.
4. Rheims, S., Quoi de neuf dans la prise en charge thérapeutique des épilepsies. *Preuves et pratiques*, 2011. 58: p. 24-26.
5. Carlsson, T., et al., Early environmental risk factors for neurodevelopmental disorders - a systematic review of twin and sibling studies. *Dev Psychopathol*, 2021. 33(4): p. 1448-1495.
6. Weston, J., et al., Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 11: p. CD010224.
7. Veroniki, A.A., et al., Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*, 2017. 15(1): p. 95.
8. Tomson, T., et al., Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*, 2018. 17(6): p. 530-538.
9. Lewis, B., M.D. Holmes, and N.A.A.P. Registry, Risk of malformations for specific AED in monotherapy and the control groups (Annual Update for 2022) <https://www.aedpregnancyregistry.org> (Consulted 05/2022), 2022.
10. Campbell, E., et al., Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014. 85(9): p. 1029-34.
11. Morrow, J., et al., Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. 77(2): p. 193-8.
12. Vajda, F.J., et al., The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. *Acta Neurol Scand*, 2014. 130(4): p. 234-8.
13. Vajda, F.J., et al., Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia*, 2016. 57(7): p. 1048-52.
14. Veiby, G., et al., Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*, 2014. 261(3): p. 579-88.
15. Artama, M., et al., Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*, 2005. 64(11): p. 1874-8.
16. Kallen, B., N. Borg, and M. Reis, The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2013. 6(10): p. 1221-86.
17. Mølgaard-Nielsen, D. and A. Hviid, Newer-Generation Antiepileptic Drugs and the Risk of Major Birth Defects. *JAMA*, 2011. 305(19): p. 1996-2002.
18. Olafsson, E., et al., Pregnancies of Women with Epilepsy: A Population-Based Study in Iceland. *Epilepsia*, 1998. 39(8): p. 887-892.
19. Blotiere, P.O., et al., Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology*, 2019. 93(2): p. e167-e180.
20. Samren, E.B., et al., Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol*, 1999. 46(5): p. 739-46.
21. Meador, K., et al., Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*, 2008. 81(1): p. 1-13.
22. Bjørk, M.H., et al., Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*, 2022. 79(7): p. 672-681.
23. Coste, J., et al., Risk of early neurodevelopmental disorders associated with in utero exposure to valproate and other antiepileptic drugs: a nationwide cohort study in France. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 17362.
24. Moore, S.J., et al., A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *Journal of Medical Genetics*, 2000. 37(7): p. 489-497.
25. Dean, J.C., et al., Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet*, 2002. 39(4): p. 251-9.
26. Vajda, F.J., et al., Associations between particular types of fetal malformation and antiepileptic drug exposure in utero. *Acta Neurol Scand*, 2013. 128(4): p. 228-34.
27. Holmes, L.B., et al., Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol*, 2011. 68(10): p. 1275-81.
28. Pennell, P.B., Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics*, 2016. 13(4): p. 811-820.

29. Robert, E., et al., Evaluation of drug therapy and teratogenic risk in a Rhône-Alpes district population of pregnant epileptic women. *Eur Neurol*, 1986. 25(6): p. 436-43.
30. Nulman, I., et al., Findings in children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy: independent effects of epilepsy and medications. *Am J Med Genet*, 1997. 68(1): p. 18-24.
31. Canger, R., et al., Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia*, 1999. 40(9): p. 1231-6.
32. Hvas, C.L., et al., Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *BJOG*, 2000. 107(7): p. 896-902.
33. Diav-Citrin, O., et al., Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology*, 2001. 57(2): p. 321-4.
34. Kaaja, E., R. Kaaja, and V. Hiilesmaa, Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology*, 2003. 60(4): p. 575-9.
35. Viinikainen, K., et al., Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia*, 2006. 47(1): p. 186-92.
36. Mawer, G., et al., Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure*, 2010. 19(2): p. 112-9.
37. Banhidy, F., E.H. Puho, and A.E. Czeizel, Efficacy of medical care of epileptic pregnant women based on the rate of congenital abnormalities in their offspring. *Congenit Anom [Kyoto]*, 2011. 51(1): p. 34-42.
38. Charlton, R.A., et al., Comparing the General Practice Research Database and the UK Epilepsy and Pregnancy Register as tools for postmarketing teratogen surveillance: anticonvulsants and the risk of major congenital malformations. *Drug Saf*, 2011. 34(2): p. 157-71.
39. Cassina, M., et al., Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol*, 2013. 39: p. 50-7.
40. Vanya, M., et al., Effects of Maternal Epilepsy and Antiepileptic Therapy in Women during Pregnancy. *Ideggyogy Sz*, 2015. 68(3-4): p. 105-12.
41. Ban, L., et al., Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*, 2015. 10(7): p. e0131130.
42. Vajda, F.J.E., et al., Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. *Seizure*, 2019. 65: p. 6-11.
43. Huber-Mollema, Y., et al., Behavioral problems in children of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine, or levetiracetam monotherapy. *Epilepsia*, 2019. 60(6): p. 1069-1082.
44. Meador, K.J., et al., Fetal loss and malformations in the MONEAD study of pregnant women with epilepsy. *Neurology*, 2020. 94(14): p. e1502-e1511.
45. Hosny, H., et al., Risk factors of fetal deaths and major birth defects in newborns of women with epilepsy: An Egyptian prospective study. *Epilepsy Behav*, 2021. 123: p. 108251.
46. Thomas, S.V., et al., Malformation risk of new anti-epileptic drugs in women with epilepsy; observational data from the Kerala registry of epilepsy and pregnancy (KREP). *Seizure*, 2021. 93: p. 127-132.
47. Mari, L., et al., Levetiracetam, lamotrigine and carbamazepine: which monotherapy during pregnancy? *Neurol Sci*, 2022. 43(3): p. 1993-2001.
48. van der Pol, M.C., et al., Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the children's central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. 164(1 Pt 1): p. 121-8.
49. Czeizel, A.E., M. Bod, and P. Halasz, Evaluation of anticonvulsant drugs during pregnancy in a population-based Hungarian study. *Eur J Epidemiol*, 1992. 8(1): p. 122-7.
50. Jentink, J., et al., Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*, 2010. 341: p. c6581.
51. Tomson, T., et al., Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*, 2011. 10(7): p. 609-17.
52. Adab, N., et al., The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. 75(11): p. 1575-83.
53. Arkilo, D., et al., Pregnancy and neurodevelopmental outcomes with in-utero antiepileptic agent exposure. A pilot study. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015. 19(1): p. 37-40.
54. Bromley, R.L., et al., The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(6): p. 637-43.
55. Dean, J., et al., Fetal anticonvulsant syndromes and polymorphisms in MTHFR, MTR, and MTRR. *Am J Med Genet A*, 2007. 143A(19): p. 2303-11.
56. Katz, J.M., S.V. Pacia, and O. Devinsky, Current Management of Epilepsy and Pregnancy: Fetal Outcome, Congenital Malformations, and Developmental Delay. *Epilepsy Behav*, 2001. 2(2): p. 119-123.
57. Charlton, R.A., et al., Sensitivity of the UK Clinical Practice Research Datalink to Detect Neurodevelopmental Effects of Medicine Exposure in utero: Comparative Analysis of an Antiepileptic Drug-Exposed Cohort. *Drug Saf*, 2017. 40(5): p. 387-397.
58. Viinikainen, K., et al., The effects of valproate exposure in utero on behavior and the need for educational support in school-aged children. *Epilepsy Behav*, 2006. 9(4): p. 636-40.
59. Bromley, R.L., et al., Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*, 2010. 51(10): p. 2058-65.
60. Meador, K.J., et al., Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 2013. 12(3): p. 244-52.

61. Ornoy, A. and E. Cohen, Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child*, 1996. 75(6): p. 517-20.
62. Thomas, S.V., et al., Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav*, 2008. 13(1): p. 229-36.
63. Videman, M., et al., Evidence for spared attention to faces in 7-month-old infants after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 2016. 64(Pt A): p. 62-68.
64. Wide, K., et al., Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol*, 2000. 42(2): p. 87-92.
65. Cummings, C., et al., Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*, 2011. 96(7): p. 643-7.
66. Deshmukh, U., et al., Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol*, 2016. 54: p. 5-14.
67. Kasradze, S., et al., Cognitive functions in children exposed to antiepileptic drugs in utero - Study in Georgia. *Epilepsy Behav*, 2017. 66: p. 105-112.
68. Adams, J., et al., Neuropsychological effects in children exposed to anticonvulsant monotherapy during gestation: Phenobarbital, carbamazepine, and phenytoin. *Epilepsy Behav*, 2022. 127: p. 108533.
69. Baker, G.A., et al., IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*, 2015. 84(4): p. 382-90.
70. Daugaard, C.A., et al., Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Intellectual Disability and Delayed Childhood Milestones. *JAMA Netw Open*, 2020. 3(11): p. e2025570.
71. Gaily, E., et al., Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*, 2004. 62: p. 28-32.
72. Gopinath, N., et al., Children (10-12 years age) of women with epilepsy have lower intelligence, attention and memory: Observations from a prospective cohort case control study. *Epilepsy Res*, 2015. 117: p. 58-62.
73. Nadebaum, C., et al., Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*, 2011. 76(8): p. 719-26.
74. Titze, K., et al., Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. *Dev Med Child Neurol*, 2008. 50(2): p. 117-22.
75. Vinten, J., et al., Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology*, 2005. 64(6): p. 949-54.
76. Elkjaer, L.S., et al., Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. *JAMA Neurol*, 2018. 75(6): p. 663-671.
77. Forsberg, L., K. Wide, and B. Kallen, School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs in utero - a population-based study. *Epilepsia*, 2011. 52(2): p. 364-9.
78. Eriksson, K., et al., Children exposed to valproate in utero - population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res*, 2005. 65(3): p. 189-200.
79. Thomas, S.V., et al., Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*, 2007. 48(12): p. 2234-40.
80. Husebye, E.S.N., et al., Language impairment in children aged 5 and 8 years after antiepileptic drug exposure in utero - the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Eur J Neurol*, 2020. 27(4): p. 667-675.
81. Meador, K.J., et al., Two-Year-Old Cognitive Outcomes in Children of Pregnant Women With Epilepsy in the Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs Study. *JAMA Neurol*, 2021. 78(8): p. 927-936.
82. Veiby, G., et al., Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*, 2013. 54(8): p. 1462-72.
83. Cohen, M.J., et al., Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*, 2013. 29(2): p. 308-15.
84. Christensen, J., et al., Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open*, 2019. 2(1): p. e186606.
85. Richards, N., et al., Developmental outcomes at age four following maternal antiepileptic drug use. *Epilepsy Behav*, 2019. 93: p. 73-79.
86. Wiggs, K.K., et al., Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology*, 2020. 95(24): p. e3232-e3240.
87. Christensen, J., et al., Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 2013. 309(16): p. 1696-703.
88. Wood, A.G., et al., Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*, 2015. 56(7): p. 1047-55.
89. Bjørk, M., et al., Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol*, 2018. 75(2): p. 160-168.
90. McVearry, K.M., et al., A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy Behav*, 2009. 16(4): p. 609-16.
91. Cohen, M.J., et al., Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*, 2011. 22(2): p. 240-6.
92. Kilic, D., et al., Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs-a population-based study. *Epilepsia*, 2014. 55(11): p. 1714-21.
93. Miskov, S., et al., The Croatian Model of Integrative Prospective Management of Epilepsy and Pregnancy. *Acta Clin Croat*, 2016. 55(4): p. 535-548.
94. Petersen, I., et al., Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. *Clin Epidemiol*, 2017. 9: p. 95-103.

95. Diav-Citrin, O., et al., Is it safe to use lamotrigine during pregnancy? A prospective comparative observational study. *Birth Defects Res*, 2017. 109(15): p. 1196-1203.
96. Holmes, L.B., et al., Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*, 2008. 70(22 Pt 2): p. 2152-8.
97. Holmes, L.B., et al., Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Birth Defects Res*, 2006. Part A Clinical and Molecular Teratology. (76): p. 318-318.
98. Hunt, S.J., J.J. Craig, and J.I. Morrow, Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*, 2009. 72(12): p. 1108; author reply 1108-9.
99. Dolk, H., et al., Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology*, 2016. 86(18): p. 1716-25.
100. Rihtman, T., S. Parush, and A. Ornoy, Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol*, 2013. 41: p. 115-25.
101. Cohen-Israel, M., et al., Short -and long -term complications of in utero exposure to lamotrigine. *Br J Clin Pharmacol*, 2018. 84(1): p. 189-194.
102. Hernandez-Diaz, S., et al., Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*, 2012. 78(21): p. 1692-9.
103. Artama, M., et al., Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Saf*, 2013. 36(5): p. 359-69.
104. Bank, A.M., et al., Placental passage of antiepileptic drugs at delivery and neonatal outcomes. *Epilepsia*, 2017. 58(5): p. e82-e86.
105. Aydin, E. and M.S. Beksac, Retrospective Evaluation of Pregnancy Outcomes with Maternal Epilepsy. *J Clin Obstet Gynecol*, 2020. 20(1): p. 20-5.
106. Dreier, J., et al., Prenatal exposure to antiseizure medication and intrauterine growth restriction in offspring of women with epilepsy [Abstract]. *Epilepsia*, 2021. 62(Special Issue : 34th International Epilepsy Congress Virtual): p. 3-364.
107. Van Marter, L.J., et al., Neonatal Outcomes in the MONEAD Study of Pregnant Women with Epilepsy. *The Journal of Pediatrics*: X, 2021. 7: p. 100073.
108. Shallcross, R., et al., Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*, 2011. 76(4): p. 383-9.
109. Bromley, R.L., et al., Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*, 2016. 87(18): p. 1943-1953.
110. Cohen, J.M., et al., Anticonvulsant Mood Stabilizer and Lithium Use and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *J Clin Psychiatry*, 2019. 80(4).
111. D'Souza, S.W., et al., Fetal phenytoin exposure, hypoplastic nails, and jitteriness. *Arch Dis Child*, 1991. 66(3): p. 320-4.
112. Kelly, T.E., Teratogenicity of anticonvulsant drugs. III: Radiographic hand analysis of children exposed in utero to diphenylhydantoin. *Am J Med Genet*, 1984. 19(3): p. 445-50.
113. Dravet, C., et al., Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology*, 1992. 42(4 Suppl 5): p. 75-82.
114. Diaz-Romero, R.M., et al., Facial anthropometric measurements in offspring of epileptic mothers. *Arch Med Res*, 1999. 30(3): p. 186-9.
115. Battino, D., et al., Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. *Epilepsy Res*, 1999. 36(1): p. 53-60.
116. Holmes, L.B., et al., The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*, 2001. 344(15): p. 1132-8.
117. Battino, D., et al., Malformations in offspring of 305 epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand*, 1992. 85(3): p. 204-7.
118. Jones, K.L., K.A. Johnson, and C.C. Chamber, Pregnancy outcome in women treated with phenobarbital monotherapy. *Teratology*, 1992. 45: p. 452-453.
119. Arpino, C., et al., Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure [MADRE]. *Epilepsia*, 2000. 41(11): p. 1436-43.
120. Tomson, T. and D. Battino, Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*, 2012. 11(9): p. 803-13.
121. Tomson, T., D. Battino, and E. Perucca, Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*, 2016. 15(2): p. 210-218.
122. Endo, S., et al., Statistics on deliveries of mothers with epilepsy at Yokohama City University Hospital. *Epilepsia*, 2004. 45 Suppl 8: p. 42-7.
123. Burja, S., et al., The frequency of neonatal morbidity after exposure to antiepileptic drugs in utero: a retrospective population-based study. *Wien Klin Wochenschr*, 2006. 118 Suppl 2: p. 12-6.
124. Hernandez-Diaz, S., et al., Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol*, 2017. 82(3): p. 457-465.
125. Gaily, E., E. Kantola-Sorsa, and M.L. Granstrom, Specific cognitive dysfunction in children with epileptic mothers. *Dev Med Child Neurol*, 1990. 32(5): p. 403-14.
126. Gladstone, D.J., et al., Course of pregnancy and fetal outcome following maternal exposure to carbamazepine and phenytoin: a prospective study. *Reprod Toxicol*, 1992. 6(3): p. 257-61.
127. Gaily, E., E. Kantola-Sorsa, and M.L. Granstrom, Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr*, 1988. 113(4): p. 677-84.
128. Puho, E.H., et al., Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J*, 2007. 44(2): p. 194-202.

- 129.** Winterfeld, U., et al., Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*, 2016. 86(24): p. 2251-7.
- 130.** Patorno, E., et al., Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology*, 2017. 88(21): p. 2020-2025.
- 131.** Ornoy, A., et al., The outcome of pregnancy following topiramate treatment: a study on 52 pregnancies. *Reprod Toxicol*, 2008. 25(3): p. 388-9.
- 132.** Margulis, A.V., et al., Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. 207(5): p. 405 e1-7.
- 133.** Mines, D., et al., Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014. 23(10): p. 1017-25.
- 134.** Hernandez-Diaz, S., et al., Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study. *Neurology*, 2018. 90(4): p. e342-e351.
- 135.** Hunt, S., et al., Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*, 2008. 71(4): p. 272-6.
- 136.** Rihtman, T., S. Parush, and A. Ornoy, Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate. *Reprod Toxicol*, 2012. 34(3): p. 308-11.
- 137.** Diav-Citrin, O., et al., Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate: evidence of dose relationship in teratogenic effect. *CNS Drugs*, 2008. 22(4): p. 325-34.
- 138.** Jager-Roman, E., et al., Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr*, 1986. 108(6): p. 997-1004.
- 139.** Putignano, D., et al., Perinatal outcome and healthcare resource utilization in the first year of life after antiepileptic exposure during pregnancy. *Epilepsy Behav*, 2019. 92: p. 14-17.
- 140.** Kini, Influence of the MTHFR genotype on the rate of malformations following exposure to antiepileptic drugs in utero. 50: p. 411-20.
- 141.** Wen, X., et al., Combining adverse pregnancy and perinatal outcomes for women exposed to antiepileptic drugs during pregnancy, using a latent trait model. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017. 17(1): p. 10.
- 142.** Koch, S., et al., Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr*, 1996. 85(6): p. 739-46.
- 143.** Sorri, I., et al., Ophthalmologic and neurologic findings in two children exposed to vigabatrin in utero. *Epilepsy Res*, 2005. 65(1-2): p. 117-20.
- 144.** Lawthom, C., P.E. Smith, and J.M. Wild, In utero exposure to vigabatrin: no indication of visual field loss. *Epilepsia*, 2009. 50(2): p. 318-21.



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

  @ansm

ansm.sante.fr

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

Seules les données issues des 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.

	FRÉQUENCE GLOBALE OU HAZARD RATIO OU ODDS RATIO DU RISQUE DE MALFORMATIONS : [IC 95 %] (n/N) ⁽¹⁾															
	Valproate	Carbamazépine	Lamotrigine	Phénytoïne	Phénobarbital	Lévétiracétam	Oxcarbazépine	Topiramate	Gabapentine	Prégabaline	Éthosuximide	Vigabatrine	Felbamate	Zonisamide	Contrôles	
															Non épileptique	Épileptique non traité
Registres antiépileptiques et grossesse																
EURAP (Tomson <i>et al.</i> , 2018) [bibliographie 8] - International (42 pays)	10,3 % [8,8;12,0] (142/1 381)	5,5 % [4,5;6,6] (107/1 957)	2,9 % [2,3;3,7] (74/2 517)	6,4 % [2,8;12,2] (8/125)	6,5 % [4,2;9,9] (19/294)	2,8 % [1,7;4,5] (17/599)	3,0 % [1,4;5,4] (10/333)	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 [bibliographie 9] - Nord-Américain	9,2 % [6,5;13,0] (31/336)	2,8 % [1,9;3,9] (31/1 122)	1,9 % [1,4;2,6] (44/2 333)	2,8 % [1,5;5,0] (14/423)	6,0 % [3,3;10,5] (12/200)	1,9 % [1,2;2,9] (22/1 179)	1,6 % [0,6;4,0] (5/304)	4,8 % [3,1;7,1] (24/508)	1,2 % [0,31;3,7] (3/251)	/	/	/	/	1,5 % [0,4;4,6] (3/205)	1,0 % (12/1201)	/
UKEPR (Campbell <i>et al.</i> , 2014; Morrow <i>et al.</i> , 2006) [bibliographies 10, 11] - Royaume Uni et Irlande	6,7 % [5,5;8,3] (82/1 220)	2,6 % [1,9;3,5] (43/1 657)	2,3 % [1,8;3,1] (49/2 098)	3,7 % [1,3;10,2] (3/82)	/	/ [0,0;14,9] (0/22)	/	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) [bibliographies 12, 13]	13,6 % (43/290)	5,88 % (24/409)	4,93 % (20/406)	2,3 % (1/44)	0 % (0/4) ⁽²⁾	3,60 % (5/139)	5,3 % (1/19)	1,89 % (1/53)	/ (0/14)	/	/ (0/5)	/ (0/1)	/	/	/	2,19 % (4/183)
Registres populationnels																
Registre norvégien des naissances (Veiby <i>et al.</i> , 2014) [bibliographie 14]	6,3 % (21/333)	2,9 % (20/685)	3,4 % (28/833)	0 % ⁽³⁾ (0/37) ⁽³⁾	7,4 % (2/27)	1,7 % (2/118)	1,8 % (1/57)	4,2 % (2/48)	/ (0/39) ⁽³⁾	3,3 % (1/30)	/	/ (0/14) ⁽³⁾	/	/	2,9 % (22 371/ 771 412) ⁽⁴⁾	2,8 % (106/3 773) ⁽⁴⁾
Registre finlandais des naissances (Artama <i>et al.</i> , 2005) [bibliographie 15] (Malform. 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 (Källén <i>et al.</i> , 2013) [biblio 16]	8,9 % (62/697)	3,8 % (58/1 511)	3,4 % (37/1 084)	8,6 % (12/140)	11,8 % (2/17)	1,8 % (1/57)	10,0 % (10/40)	8,2 % ⁽⁵⁾ (4/49)	1,7 % (2/119)	/	8,3 % (1/12)	/ (0/3)	/	33 % (1/3)	3,1 % (49 499/ 1 575 847)	/
Registre danois des naissances (Molgaard-Nielsen <i>et al.</i> , 2011) [bibliographie 17]	/	/	3,7 % ⁽⁴⁾ (38/1 019) ⁽³⁾	/	/	0 % ⁽³⁾ (0/58) ⁽³⁾	2,8 % ⁽³⁾ (11/393) ⁽³⁾	4,6 % ⁽³⁾ (5/108) ⁽³⁾	1,7 % ⁽³⁾ (1/59) ⁽³⁾	/	/	/	/	/	2,4 % (19 911/ 836 263)	/
Registre médical islandais des naissances (Olafsson <i>et al.</i> , 1998) [bibliographie 18]	4,5 % ⁽³⁾ (2/44) ⁽³⁾	1,2 % ⁽³⁾ (1/84) ⁽³⁾	/	7,7 % ⁽³⁾ (7/91) ⁽³⁾	8,7 % ⁽³⁾ (8/92) ⁽³⁾	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2,2 %	4,8 % (2/42)
Données françaises de l'Assurance maladie (ANSM/CNAM 2017) [bibliographie 19]	4,44 % (41/924)	1,23 % (6/467)	1,36 % (40/2 950)	/	2,5 % (2/80)	1,01 % (6/594)	0,71 % (1/140)	2,3 % (12/521)	0,54 % (2/372)	1,48 % (25/1 691)	/	/	/	/	0,99 % (18 620/ 1 883 556)	/
Méta-analyses																
SAMRÉN <i>et al.</i> , 1997 [bibliographie 20] (Prospectives)	9 % (16/184)	8 % (22/280)	/	6 % (9/141)	10 % (5/48)	/	/	/	/	/	8 % (1/13)	/	/	/	8 % (12/158)	/
MEADOR <i>et al.</i> , 2008 (Malformations mineures et majeures) [bibliographie 21]	10,73 % [8,16;13,29] (np/2 097)	4,62 % [3,48;5,76] (np/4 411)	/	7,36 % [3,60;11,11] (np/1 198)	4,91 % [3,22;6,59] (np/945)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	3,27 % [1,37;5,17] (4 487/108 084)	/
WESTON <i>et al.</i> , 2016 [bibliographie 6] 31 études	10,93 % [8,9;13,13] (np/2 565)	4,93 % [3,84;6,16] (np/4 666)	2,31 % [1,87;2,78] (np/4 195)	6,26 % [4,37;8,47] (np/12 79)	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)	/	/
VERONIKI <i>et al.</i> , 2017 [bibliographie 7] Hazard Ratio 96 études	2,93 [2,36;3,69]	1,37 [1,10;1,71]	0,96 [0,72;1,25]	1,67 [1,30;2,17]	1,83 [1,35;2,47]	0,72 [0,43;1,16]	1,32 [0,72;2,29]	1,90 [1,17;2,97]	1,00 [1,47;1,89]	/	3,04 [1,23;7,07]	2,27 [0,49;7,93]	/	/	NA	NA
META-PREC (extraction juin 2022) Odds Ratio - T1	3,11 [2,43;3,69] (N = 5 663)	1,55 [1,28;1,88] (N = 9 979)	1,19 [0,97;1,44] (N = 7 562)	1,69 [1,18;2,41] (N = 1 341)	2,58 [1,87;3,56] (N = 1 049)	1,11 [0,79;1,56] (N = 2 427)	1,69 [1,09;2,62] (N = 854)	2,25 [1,46;3,47] (N = 901)	1,5 [0,7;3,1] (N = 454)	1,04 [0,5;2,16] (N = 686)	3,05 [1,12;8,33] (N = 58)	/ (0/20)	/ (0/3)	2,23 [0,81;6,18] (N = 230)	NA	NA

1. n : nombre de cas / N : nombre d'exposés 2. Phénobarbitone et primidone. 3. Mono et polythérapie. 4. Non mentionné par les auteurs, retrouvé à partir des données fournies dans la publication. 5. KALLÉN *et al.*, 2013 rapporte 6 malformations dont 2 malformations ne rentrent pas dans le cadre de définition des malformations majeures non génétiques. Par conséquent, seules 4 malformations sont prises en compte dans ce tableau.
IC : intervalle de confiance; T1 : exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse; NP : non précisé.

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES PRINCIPALES ÉTUDES PORTANT SUR DES DIAGNOSTICS CLINIQUES DE TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX POUR LES ANTIÉPILEPTIQUES DANS LES REGISTRES ET LES MÉTA-ANALYSES

			Hazard Ratio ou Odds Ratio du risque de troubles neurodéveloppementaux (IC à 95 %) ; (n/N) ⁽¹⁾						
			Valproate	Carbamazépine	Lamotrigine	Phénytoïne	Phénobarbital	Lévétiracétam	Oxcarbazépine
Registres ou bases de données populationnelles. Antiépileptiques en monothérapie									
Registre SCAN-AED Hazard Ratio ajusté HR [BJØRK <i>et al.</i> , 2022] Enfants > 6 ans [bibliographie 22]	Critères analysés	Comparateur							
		Trouble du spectre de l'autisme	Enfants de femme avec épilepsie	2,40 [1,73; 3,30] (67/1884)	0,94 [0,60; 1,46] (26/2609)	0,81 [0,59; 1,11] (49/5073)	/	/ ($< 5/45$)	1,06 [0,49; 2,30] (7/1004)
		Enfants de la population générale	3,44 [2,77; 4,28] (82/2421)	1,36 [1,00; 1,85] (41/3256)	1,13 [0,91; 1,40] (82/7950)	/	1,40 [0,58; 3,37] (5/175)	1,59 [0,76; 3,33] (7/1017)	1,88 [1,29; 2,73] (27/1539)
	Déficience intellectuelle	Enfants de femme avec épilepsie	2,50 [1,70; 3,69] (56/1884)	0,83 [0,49; 1,42] (20/2609)	0,73 [0,46; 1,16] (21/5073)	/	/ ($< 5/45$)	/ ($< 5/1004$)	0,87 [0,48; 1,58] (np/1429)
	Enfants de la population générale	4,77 [3,73; 6,10] (64/2421)	2,01 [1,45; 2,79] (36/3256)	1,34 [0,92; 1,95] (27/7950)	/	/ ($< 5/75$)	/ ($< 5/1017$)	1,95 [1,19; 3,18] (16/1539)	
Données (ANSM/CNAM) [COSTE <i>et al.</i> , 2020] Enfants entre 3-6 ans [bibliographie 32]	Trouble du spectre de l'autisme	Enfants de la population générale	4,6 [2,9; 7,5] (17/991)	1,7 [0,5; 5,2] (3/468)	1,3 [0,7; 2,4] (10/2813)	/	/ (0/84)	2,5 [0,9; 6,6] (4/621)	1,7 [0,2; 12,4] (1/143)
	Déficience intellectuelle		5,1 [3,1; 8,5] (15/991)	1,6 [0,4; 6,6] (2/468)	2,4 [1,4; 4,0] (15/2813)	/	3,0 [0,4; 21,4] (1/84)	0,7 [0,1; 4,9] (1/621)	
Christensen 2019 Hazard Ratio ajusté HR Enfants d'âge moyen de 10 ans [bibliographie 84]	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité	Enfants de la population générale	1,52 [1,05; 2,19] (38/431)	1,23 [0,84; 1,82] (31/423)	0,84 [0,59; 1,19] (41/1383)	/	/	/	1,10 [0,72; 1,67] (25/372)
Wiggs 2020 Hazard Ratio ajusté HR [bibliographie 86]	Trouble du spectre de l'autisme	Enfants de femme avec épilepsie	2,30 [1,53; 3,47] (36/699)	1,26 [0,88; 1,79] (38/1417)	0,86 [0,50; 1,48] (18/996)	/	/	/	/
	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité		1,74 [1,28; 2,38] (54/699)	1,18 [0,91; 1,52] (81/1417)	1,01 [0,67; 1,53] (28/996)	/	/	/	/
Méta-analyses									
	Diagnostic de trouble du spectre de l'autisme		2,92 [2,43; 3,51] (N = 3965)	1,15 [0,92; 1,44] (N = 4272)	1,11 [0,79; 1,58] (N = 11599)	/	2,36 [1,00; 5,54] (N = 259)	1,83 [0,88; 3,83] (N = 1667)	1,50 [1,02; 2,23] (N = 1897)
	Déficience intellectuelle⁽²⁾	Enfants âgés de 3-6 ans	5,06 [2,73; 9,37] (N = 1199)	2,75 [1,33; 5,68] (N = 684)	2,53 [1,15; 5,56] (N = 2892)	/	7,18 [1,16; 44,46] (N = 87)	/	/
		Enfants âgés de > 6 ans	3,11 [2,21; 4,37] (N = 3169)	1,58 [1,07; 2,35] (N = 4112)	0,77 [0,48; 1,24] (N = 9446)	1,11 [0,52; 2,36] (N = 124)	3,84 [2,12; 6,97] (N = 59)/	/	1,80 [0,44; 7,44] (N = 1801)
	Trouble déficit de l'attention / Hyperactivité		2,87 [2,39; 3,43] (N = 3992)	1,29 [1,06; 1,57] (N = 776)	1,22 [0,83; 1,79] (N = 1617)	/	/	0,80 [0,39; 1,63] (N = 72)	/

IC : intervalle de confiance.

1. n : nombre de cas / N : nombre d'exposés. 2. Troubles du développement cognitif : analyse portant sur toutes les études dont le critère se définit par un QI < 85.

TABLEAU 3 : TABLEAU COMPARATIF DES RISQUES MALFORMATIFS ET NEURODÉVELOPPEMENTAUX APRÈS EXPOSITION *IN UTERO* AUX ANTIÉPILEPTIQUES

	Risque malformatif				Diminution efficacité contraception hormonale	Risque neurodéveloppemental	Autres facteurs de risque identifiés
	Tératogénicité chez l'animal	↗ de la fréquence globale de malformations majeures ⁽¹⁾	Type de malformations les plus surreprésentées	Relation dose-effet		Résultats / Conclusions	
Valproate	Oui	x 4-5	Anomalie de fermeture du tube neural, fentes orales, hypospadias, cardiaques, dysmorphie faciale, craniosténoses, rénales et urogénitales, membres, syndromes polymalformatifs, malformations de l'oreille et/ou du nez, oculaires (+ prématurité, petit poids à la naissance).	Oui	Non	30 à 40 % des enfants exposés in utero présentent un TND : <ul style="list-style-type: none"> ♦ TDAH ♦ TSA ♦ retard dans l'apprentissage de la marche et de la parole ♦ QI inférieur à celui d'autres enfants du même âge ♦ difficultés de langage ♦ troubles de la mémoire 	Exposition importante.
Topiramate	Oui	x 3	Fentes orofaciales, hypospadias, microcéphalie (+ diminution du poids de naissance, retard de croissance par rapport à l'âge gestationnel).	Les données vont dans le sens d'une relation dose-effet, mais celle-ci reste à confirmer.	Oui	Les données suggèrent une augmentation de TND et notamment du risque de TSA et de déficit intellectuel. Les données suggèrent également un sur-risque de trouble/retard de langage.	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Exposition importante et en ↗. ♦ Surreprésentation des femmes. ♦ Hors AMM.
Carbamazépine	Oui	Jusqu'à x 3	Anomalie de fermeture du tube neural, cardiaques, fentes orales, hypospadias, dysmorphie faciale, microcéphalie, anomalie des extrémités (dont hypoplasie des doigts).	Les données vont dans le sens d'une relation dose-effet.	Oui	Risque de troubles du neurodéveloppement dont la caractérisation ne peut être définie à ce jour.	Exposition importante.
Phéno-barbital/ Primidone	Oui	x 3	Cardiaques, fentes orales, hypospadias, dysmorphie faciale, anomalie des extrémités (dont hypoplasie des doigts), microcéphalie.	Relation dose-effet suggérée mais celle-ci reste à confirmer.	Oui	Données insuffisantes pour évaluer le risque. Des études complémentaires restent nécessaires pour confirmer ou infirmer les conclusions.	
Phénytoïne/ (fos) phénytoïne	Oui	x 2-3	Cardiaques, fentes orales, hypospadias, dysmorphie faciale, anomalie des extrémités (dont hypoplasie des doigts), microcéphalie.	Absence de données.	Oui	Données insuffisantes pour évaluer le risque. Des études complémentaires restent nécessaires pour confirmer ou infirmer les conclusions.	
Prégabaline	Oui	x 1,5	Sur-risque évoqué de malformations du système nerveux central, de craniosténose, coarctation de l'aorte.	Absence de données.	Non	Données insuffisantes pour évaluer le risque. Des études complémentaires restent nécessaires pour confirmer ou infirmer les conclusions.	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Exposition très importante et en ↗. ♦ Hors AMM.
Oxcarbazépine	Oui	Données disponibles (~ 850 grossesses) : risque malformatif non exclu et à considérer ; études complémentaires nécessaires.		Absence de données.	Oui		
Gabapentine	Oui	Données limitées (~ 250 grossesses) : insuffisantes pour pouvoir conclure. (Rénale ?)		Absence de données.	Non	Absence de données suffisantes : pas de conclusion possible.	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Exposition importante. ♦ Hors AMM.
Zonisamide	Oui	Données insuffisantes pour conclure mais profil de risque spécifique à considérer : retard de croissance par rapport à l'âge gestationnel.		Absence de données.	Non		Hors AMM.
Vigabatrine	Oui	Données insuffisantes pour conclure mais profil de risque spécifique à considérer : anomalies du champ visuel.		Absence de données.	Pas d'étude		
Felbamate	Non	Données insuffisantes pour conclure mais profil de risque spécifique à considérer : hématotoxicité / hépatotoxicité.		Absence de données.	Oui		
Lévétiracétam	Oui	Les données issues des principales études de méthodologie correcte (~ 2 000 grossesses) ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle de risque global de malformations majeures.	Non applicable.	Absence de données.	Non	Les données ne suggèrent pas une augmentation du risque global des troubles neuro-développementaux.	Exposition importante.
Lamotrigine	Non	Les données disponibles (> 10 000 grossesses) ne vont pas dans le sens d'une augmentation substantielle du risque global de malformations majeures.	Non applicable.	Relation dose-effet rapportée dans une étude mais pas retrouvée dans 3 autres études de même ampleur.	Non exclue.	Les données ne suggèrent pas une augmentation du risque global des troubles neuro-développementaux.	Exposition importante.
Pérampanel	Non	Données insuffisantes : risque malformatif indéterminé.			Absence de données.	Oui	Absence de données suffisantes : pas de conclusion possible.
Lacosamide	Insuffisantes				Non		
Rétigabine	Non				Non		
Eslicarbazépine	Oui				Oui		
Éthosuximide	Oui				Pas d'étude		
Rufinamide	Non				Oui		
Tiagabine	Oui				Non		

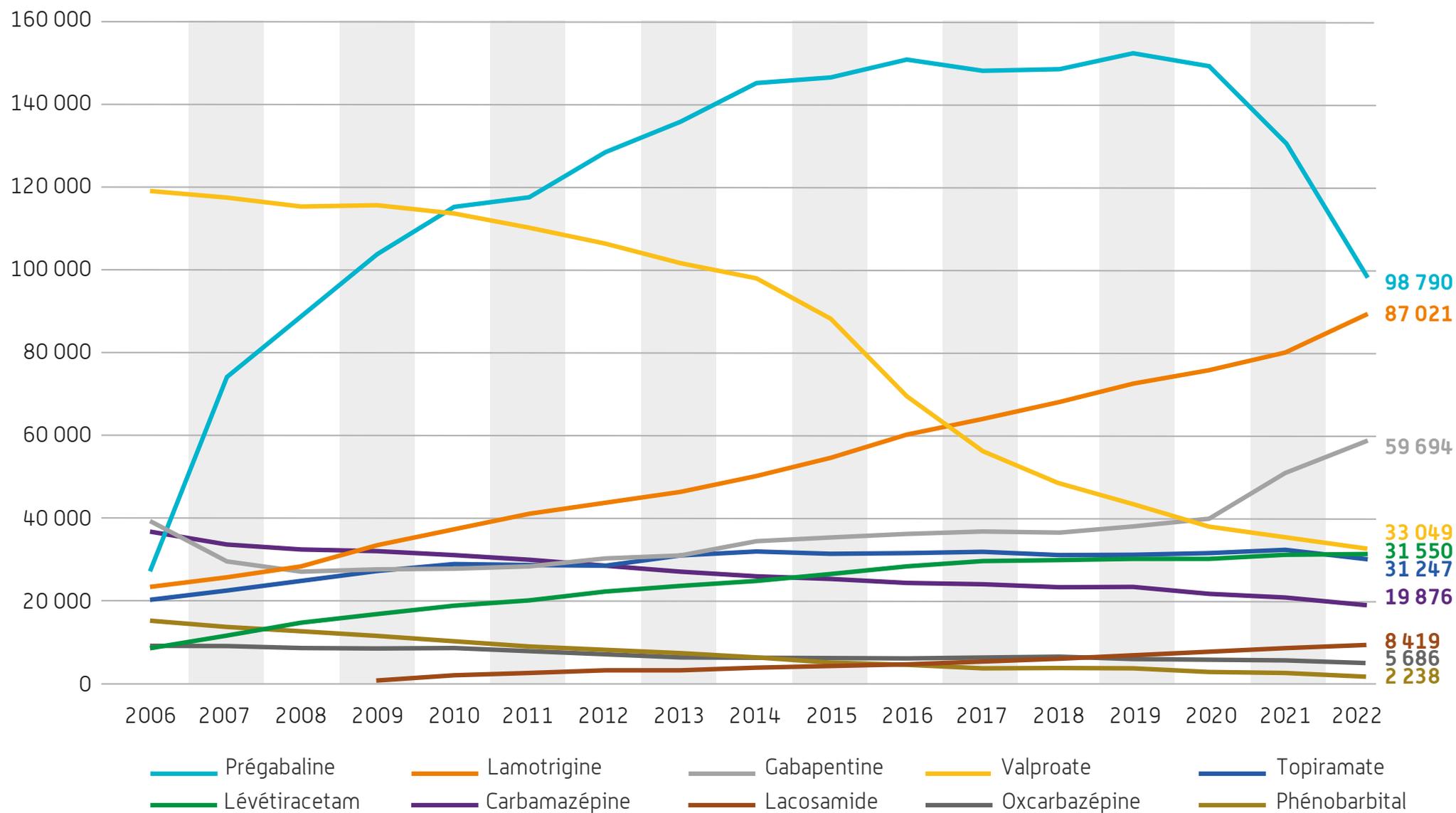
1. Augmentation par rapport à la fréquence observée en population générale (qui est de 2-3%).

TABLEAU DE CORRESPONDANCE DES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Troubles	Définitions des troubles et échelles/critères utilisés pour les documenter	Commentaires	Nommé dans le rapport
Troubles neurodéveloppementaux (non différenciés par les auteurs)	<ol style="list-style-type: none"> Troubles neurodéveloppementaux non différenciés par les auteurs et tels qu'indiqués dans les dossiers médicaux (CIM-10: F70-F90.9 ou diagnostic clinique), pouvant inclure des retards de développement intellectuel, des retards/troubles du langage, [...] et au moins un trouble de type trouble du spectre autistique ou trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Besoins éducatifs particuliers, écoles spécialisées... 	À noter : cette catégorie n'est pas un regroupement des sous-catégories ci-dessous.	Risque global de troubles du neurodéveloppement.
Retard de développement intellectuel (< 3 ans)	<ol style="list-style-type: none"> Diagnostic de retard de développement intellectuel indiqué dans les dossiers médicaux. Score global de quotient de développement (QD) < 85 (ou < 1 SD), évalué avec l'une des échelles suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <i>Griffiths mental development scales (Griffiths)</i> <i>Bayley Scales of Infant Development (Bayley)</i> <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)</i> <i>Denver Developmental Screening Test (DDST)</i> <i>Non-verbal intelligence test of Snijders-Oomen (SON-R)</i> <i>The Revision of the Amsterdam Children's Intelligence Test (RAKIT)</i> <i>Early childhood development scale of Brunet-Lézine</i> <i>Mullen Scales of Early Learning</i> Indice de développement mental ou score de performance du quotient intellectuel < 85 (ou < 1 SD), évalués avec des échelles globales telles que : <ul style="list-style-type: none"> <i>Bayley Scales of Infant Development (Bayley)</i> <i>Griffiths mental development scales (Griffiths)</i> <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)</i> Score global < 85 (ou < 1 SD) aux échelles de comportement adaptatif (avec une homogénéité des sous-scores), telles que : <ul style="list-style-type: none"> <i>VINELAND-II - Vineland adaptive behavior scale ou Vineland Social Maturity Scale</i> <i>ABAS II (Adaptive behavior assessment system) (parents et/ou enseignants)</i> 	À noter : chacune de ces catégories inclut les résultats relatifs à l'ensemble des retards de développement intellectuel (sans distinction de la sévérité), et à défaut les résultats relatifs aux retards sévères de développement intellectuel. Si une étude rapporte les 2, seuls les résultats pour l'ensemble des retards de développement intellectuel sont rapportés dans cette catégorie (puisqu'ils incluent les retards sévères).	Risque de trouble du développement cognitif.
Retard de développement intellectuel (3-6 ans) Retard de développement intellectuel (> 6 ans)	<ol style="list-style-type: none"> Diagnostic de retard de développement intellectuel indiqué dans les dossiers médicaux Score global de quotient intellectuel (QI) < 85 (ou < 1 SD), évalué avec l'une des échelles suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <i>Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)</i> <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)</i> <i>Differential ability scales (DAS)</i> <i>Non-verbal intelligence test of Snijders-Oomen (SON-R)</i> <i>The Revision of the Amsterdam Children's Intelligence Test (RAKIT)</i> <i>Color Progressive Matrices (CPM or PM47)</i> <i>Color Progressive Matrices (CPM-BF)</i> <i>Standard Progressive Matrices (SPM or PM38)</i> <i>Stanford-Binet intelligence scales</i> <i>McCarthy Scales of Children's Abilities</i> Score de performance du quotient intellectuel < 85 (ou < 1 SD), évalué avec des échelles globales telles que : <ul style="list-style-type: none"> <i>McCarthy Scales of Children's Abilities</i> <i>Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)</i> Score global < 85 (ou < 1 SD) aux échelles de comportement adaptatif (avec une homogénéité des sous-scores), telles que : <ul style="list-style-type: none"> <i>VINELAND-II - Vineland adaptive behavior scale ou Vineland Social Maturity Scale</i> <i>ABAS II (Adaptive behavior assessment system) (parents et/ou enseignants)</i> 		
Retard sévère de développement intellectuel (< 3 ans)	<ol style="list-style-type: none"> Diagnostic de retard sévère de développement intellectuel (ou retard mental) indiqué dans les dossiers médicaux (CIM-9: 317-319 ; CIM-10: F70-F79 ; DSM-5: 319, 315.8 ; ou diagnostic clinique). Score global de quotient de développement < 70 (ou < 2SD), évalué avec : <ul style="list-style-type: none"> <i>Griffiths mental development scales (Griffiths)</i> <i>Bayley Scales of Infant Development (Bayley) (corrected for number of weeks born prematurely)</i> <i>Denver Developmental Screening Test (DDST)</i> <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)</i> <i>Non-verbal intelligence test of Snijders-Oomen (SON-R)</i> <i>The Revision of the Amsterdam Children's Intelligence Test (RAKIT)</i> <i>Differential ability scales (DAS)</i> <i>Early childhood development scale of Brunet-Lézine</i> Score global < 70 (ou 2 SD) aux échelles de comportement adaptatif (avec une homogénéité des sous-scores), telles que : <ul style="list-style-type: none"> <i>VINELAND-II - Vineland adaptive behavior scale ou Vineland Social Maturity Scale</i> <i>ABAS II (Adaptive behavior assessment system) (parents et/ou enseignants)</i> 		Risque de déficit intellectuel sévère.
Trouble ou retard du développement des acquisitions scolaires (si plusieurs résultats sont fournis pour différents âges : inclusion du résultat de l'âge le plus élevé)	<ol style="list-style-type: none"> Diagnostic de troubles du développement des acquisitions scolaires indiqué dans les dossiers médicaux (CIM-10: F81 ; DSM-5: 315 sauf 315.4 ; ou diagnostic clinique) Dyslexie, dysorthographe... (sauf dysphasie et dyspraxie) (CIM-10: F82 ; DSM-5: 315.0, 315.1, 315.2 ; ou diagnostic clinique) Performances scolaires ou académiques (orthographe, lecture, maths...) : par exemple, moindre réussite aux examens, notes moins élevées... 		Risque de retard des apprentissages scolaires.
Trouble ou retard du développement moteur (si plusieurs résultats sont fournis pour différents âges : inclusion du résultat de l'âge le plus élevé)	<ol style="list-style-type: none"> Diagnostic de troubles du développement moteur (CIM-10: F82 ; DSM-5: 315.4 ; ou diagnostic clinique) indiqué dans les dossiers médicaux ou retards avérés sur les étapes clés du développement moteur (tenue assise, acquisition de la marche...) Dyspraxie (CIM-10: F82 ; DSM-5: 315.4 ; ou diagnostic clinique) Quotient intellectuel psychomoteur < 85 (ou < 1 SD) ou troubles moteurs évalués avec : <ul style="list-style-type: none"> <i>Miller function and participation scales (M-FUN)</i> <i>Touwen's test</i> <i>The Alberta Infant Motor Scale (AIMS)</i> <i>Scores psychomoteurs d'échelles plus globales : - QI ou QD motor (Griffiths scales, Bayley scales, ...)</i> <i>Schedule of Growing Skills II (SGS II)</i> <i>Motor VINELAND</i> 	À noter : si une étude rapporte 2 sous-scores d'une même échelle, sans fournir le score global (ex : « motricité globale »), et « motricité globale », seul le résultat le plus défavorable (OR le plus élevé) est inclus dans la catégorie globale (<i>worst case scenario</i>).	Risque de retard du développement psychomoteur.
Troubles du spectre autistique (TSA) : diagnostic	<ol style="list-style-type: none"> Diagnostic de troubles du spectre autistique ou sous-entités (autisme infantile, autisme atypique, syndrome de Rett, syndrome d'Asperger...) indiqué dans les dossiers médicaux (CIM-9: 299 ; CIM-10: F84.0-F84.9 ; DSM-5: 299 ; ou diagnostic clinique) Diagnostic de troubles du spectre autistique, évalués avec l'une des échelles suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <i>Childhood Autism Rating Scale (CARS) when score >30</i> <i>Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)</i> <i>Revised Behavior Summarized Evaluation scale (BSE-R)</i> <i>Autism Diagnostic Interview (ADI)</i> <i>Autism Diagnostic Interview - revised (ADI-R)</i> 		Troubles du spectre autistique (TSA) : diagnostic.
Troubles du spectre autistique (TSA) : suspicion	<ol style="list-style-type: none"> Suspicion de troubles du spectre autistique (< 18 mois), évalués avec l'une des échelles suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <i>Checklist for Autism in Toddlers (CHAT)</i> <i>Modified Checklist Autism for Toddlers (M-CHAT)</i> <i>Modified Checklist Autism for Toddlers Révisé/Follow-up (M-CHAT-R/F)</i> <i>Quantitative Checklist for Autism (Q-CHAT)</i> Suspicion de troubles du spectre autistique (> 18 mois), évalués avec : <ul style="list-style-type: none"> <i>The 40-Item Social Communication Questionnaire (SCQ)</i> <i>Modified Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ)</i> <i>Autism Screening Questionnaire (ASQ ; ASQ-II)</i> <i>Autism - spectrum Quotient (AQ)</i> <i>Childhood Autism Rating Scale (CARS) when score between 27-29</i> <i>Social Responsiveness Scale (SRS)</i> <i>Social Emotional Questionnaire</i> 		Troubles du spectre autistique (TSA) : suspicion.
Troubles du spectre autistique (TSA) : diagnostic ou suspicion (si diagnostic non disponible)	Pour les échelles : se rapporter aux 2 catégories de Troubles du spectre autistique (TSA) ci-dessus. À noter : cette catégorie inclut les résultats obtenus avec des échelles diagnostiques, et à défaut ceux obtenus avec des échelles de repérage. Si une étude rapporte les 2, seuls les résultats obtenus avec des échelles diagnostiques sont rapportés dans cette catégorie.		Troubles du spectre autistique (TSA) : critère combiné « diagnostic / suspicion ».
Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : diagnostic	<ol style="list-style-type: none"> Diagnostic de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, indiqué dans les dossiers médicaux (CIM-10: F90 ; DSM-5: 314 ; ou diagnostic clinique) Prescription de traitement indiqué dans le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (méthylphénidate...) Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, évalués par plusieurs investigateurs (≥2), avec : <ul style="list-style-type: none"> <i>Conners' rating scales (parents and teachers)</i> <i>Behavior assessment system for children (BASC) (parents and teachers)</i> <i>Attention Problems and Hyperactivity Scales</i> <i>Child Behaviour Checklist</i> 	À noter : si une étude rapporte 2 sous-scores d'une même échelle, sans fournir le score global (ex : « inattention » et « hyperactivité »), seul le résultat le plus défavorable (OR le plus élevé) est inclus dans la catégorie globale (<i>worst case scenario</i>).	Trouble déficitaire de l'attention (TDA) avec ou sans hyperactivité : diagnostic.
Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : suspicion	<ol style="list-style-type: none"> Suspicion de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, évalués par un investigateur, avec : <ul style="list-style-type: none"> <i>Conners' rating scales (parents or teachers)</i> <i>Attention Problems and Hyperactivity Scales ex: Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ); Behavior assessment system for children (BASC) (parents or teachers)</i> <i>Child Behaviour Checklist (CBCL)</i> <i>Social Emotional Questionnaire</i> 		Trouble déficitaire de l'attention (TDA) avec ou sans hyperactivité : suspicion.
Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : diagnostic ou suspicion (si diagnostic non disponible)	Pour les échelles : se rapporter aux 2 catégories du Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ci-dessus. À noter : cette catégorie inclut les résultats obtenus avec des échelles diagnostiques, et à défaut ceux obtenus avec des échelles de repérage. Si une étude rapporte les 2, seuls les résultats obtenus avec des échelles diagnostiques sont rapportés dans cette catégorie.		Trouble déficitaire de l'attention (TDA) avec ou sans hyperactivité : critère combiné « diagnostic / suspicion ».

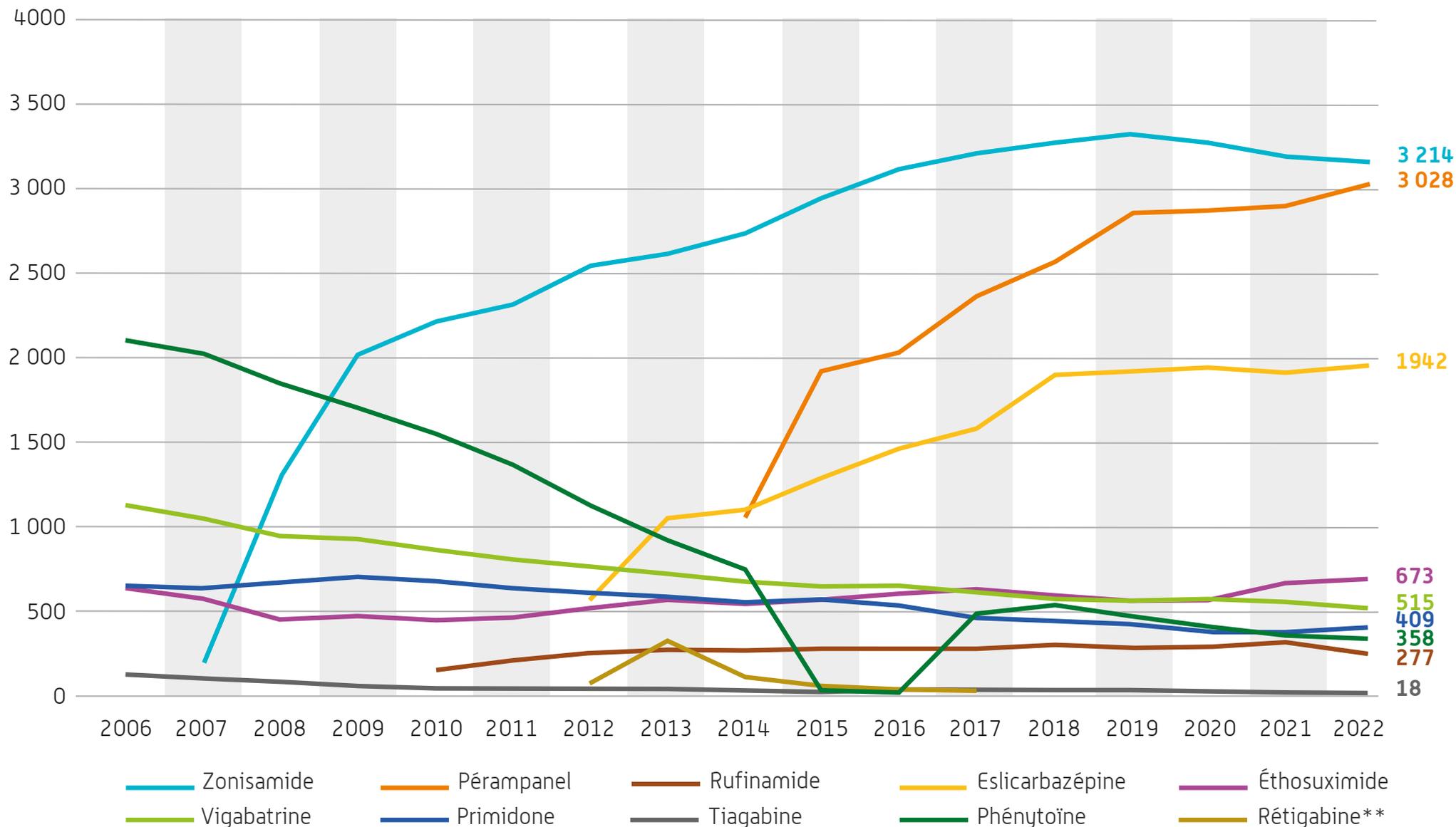
CIM : classification internationale des maladies ; DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; QD : quotient de développement ; QI : quotient intellectuel ; SD : écart type (standard déviation). Les noms des échelles sont indiqués en italique car non traduites de l'anglais.

NOMBRE DE FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER (15-49 ANS) AYANT EU AU MOINS UNE DÉLIVRANCE D'ANTIÉPILEPTIQUE* CHAQUE ANNÉE ENTRE 2006 ET 2022.



* En regroupant acide valproïque et valpromide en une catégorie « valproate ». Source: SNDS.

NOMBRE DE FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER (15-49 ANS) AYANT EU AU MOINS UNE DÉLIVRANCE D'ANTIÉPILEPTIQUE* CHAQUE ANNÉE ENTRE 2006 ET 2022.



* En regroupant acide valproïque et valpromide en une catégorie « valproate ». ** Fin de commercialisation en 2017. Source: SNDS.