

Effets de l'exposition in utero aux antiépileptiques

1. Malformations, 3 études

Veroniki et coll. BMC open 2017

Rapport CNAM 2017 en ligne

Tomson et coll. Lancet neurology 2018

2. Problèmes neurologiques, 1 étude

Veroniki et coll. BMJ open 2017

Rapport CNAM

3. Difficultés scolaires, 1 étude

Elkjaer et coll. JAMA neurology 2018

1.1 Malformations

Etude de Veroniki : Synthèse de 96 études rassemblant un total de 58 000 enfants exposés ou non in utero à des antiépileptiques.

Etude CNAM : Suivi de 1,9 millions de grossesses en France entre 2011 et 2015 exposées ou non à antiépileptiques ou traitement de la bipolarité

Tomson et coll. Suivi de 7 355 grossesses exposées à des antiépileptiques dans 42 pays

Des deux premières études, on tire pour chaque traitement le rapport entre le risque observé avec ce traitement et le risque chez les enfants non exposés. **Si le risque est multiplié par environ 1, il n'y a pas de risque supplémentaire.**

Il peut être augmenté, par exemple le risque de malformation majeure est multiplié par 2,9 avec le valproate dans l'étude de Veroniki. On dispose aussi d'une fourchette de précision : le risque de malformation majeure avec le valproate est multiplié par un nombre entre 2,4 et 3,7

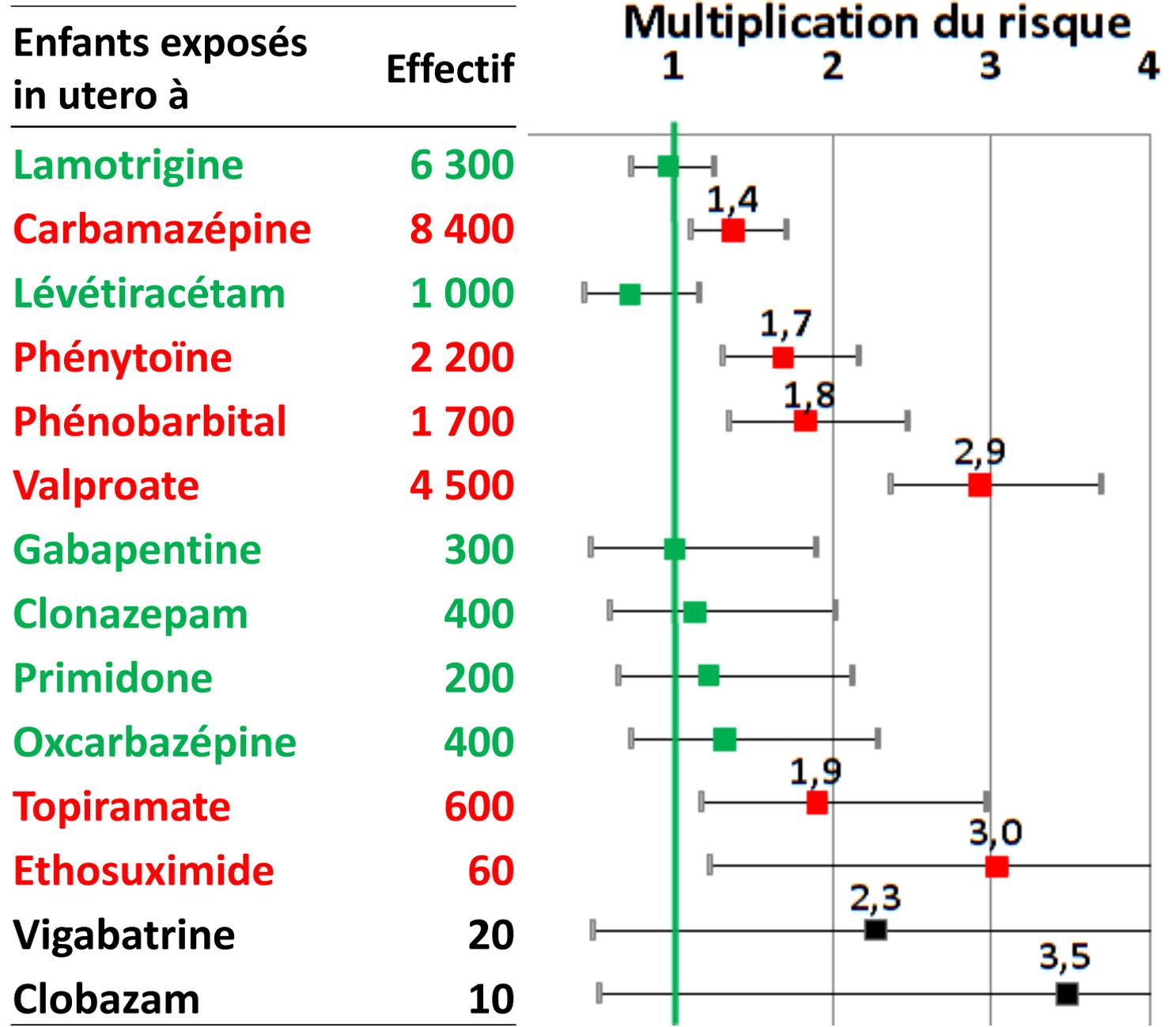
Si, comme ici, le minimum 2,4 est supérieur à 1 on peut penser que le risque est vraiment augmenté.

Dans la population générale, d'après l'étude CNAM, on a 1% de malformations majeures, donc 1 cas pour 100 grossesses.

Si le valproate multiplie le risque de malformation par 3, on aura 3 enfants atteints de malformations pour 100 grossesses exposées au valproate aboutissant à une naissance vivante, donc 2 enfants atteints de malformations sur 3 sont atteints à cause du médicament

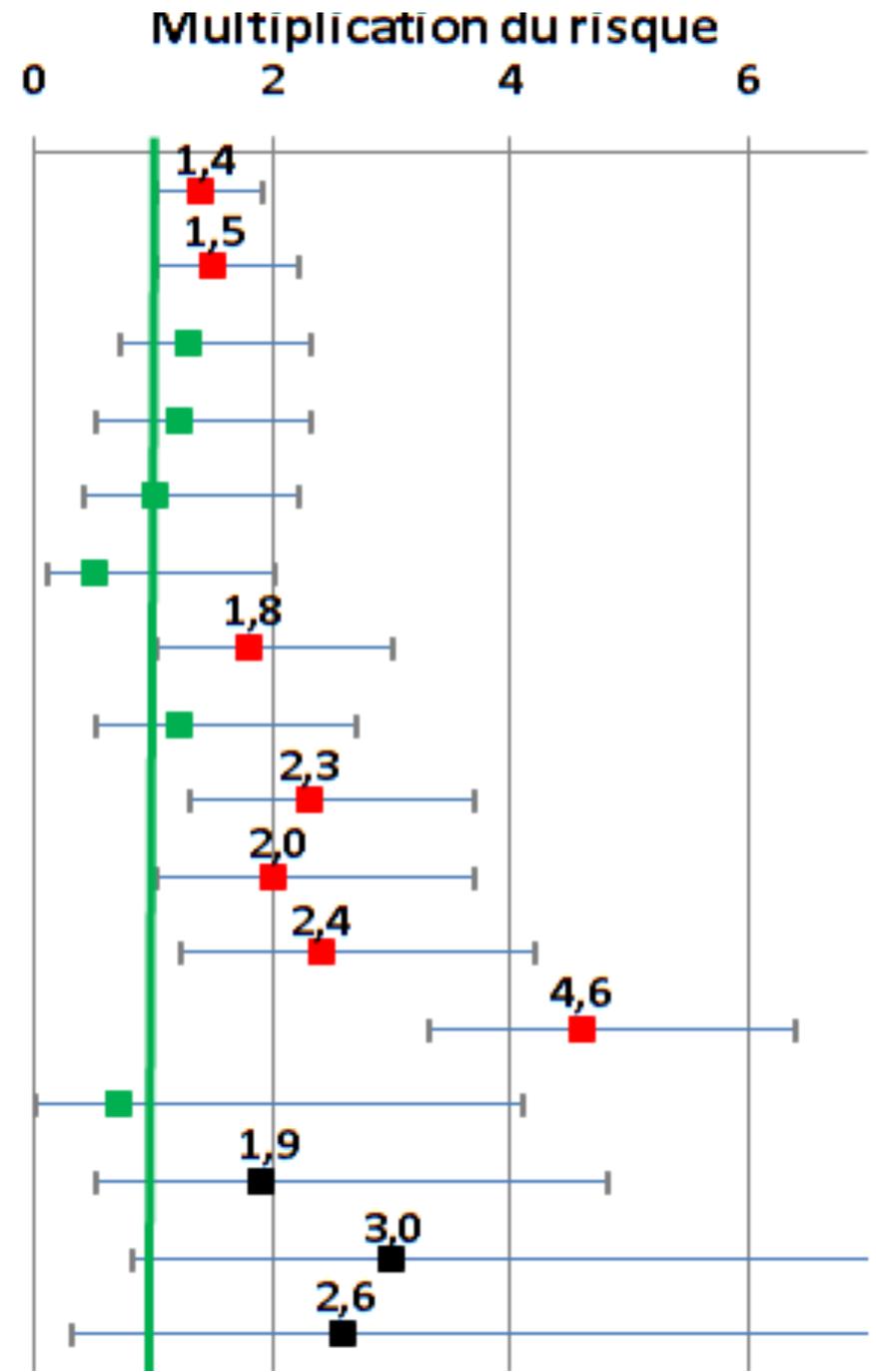
Il est tout à fait impossible d'identifier ces 2 cas parmi les 3.

Veroniki, malformations majeures, monothérapies triées sur précision

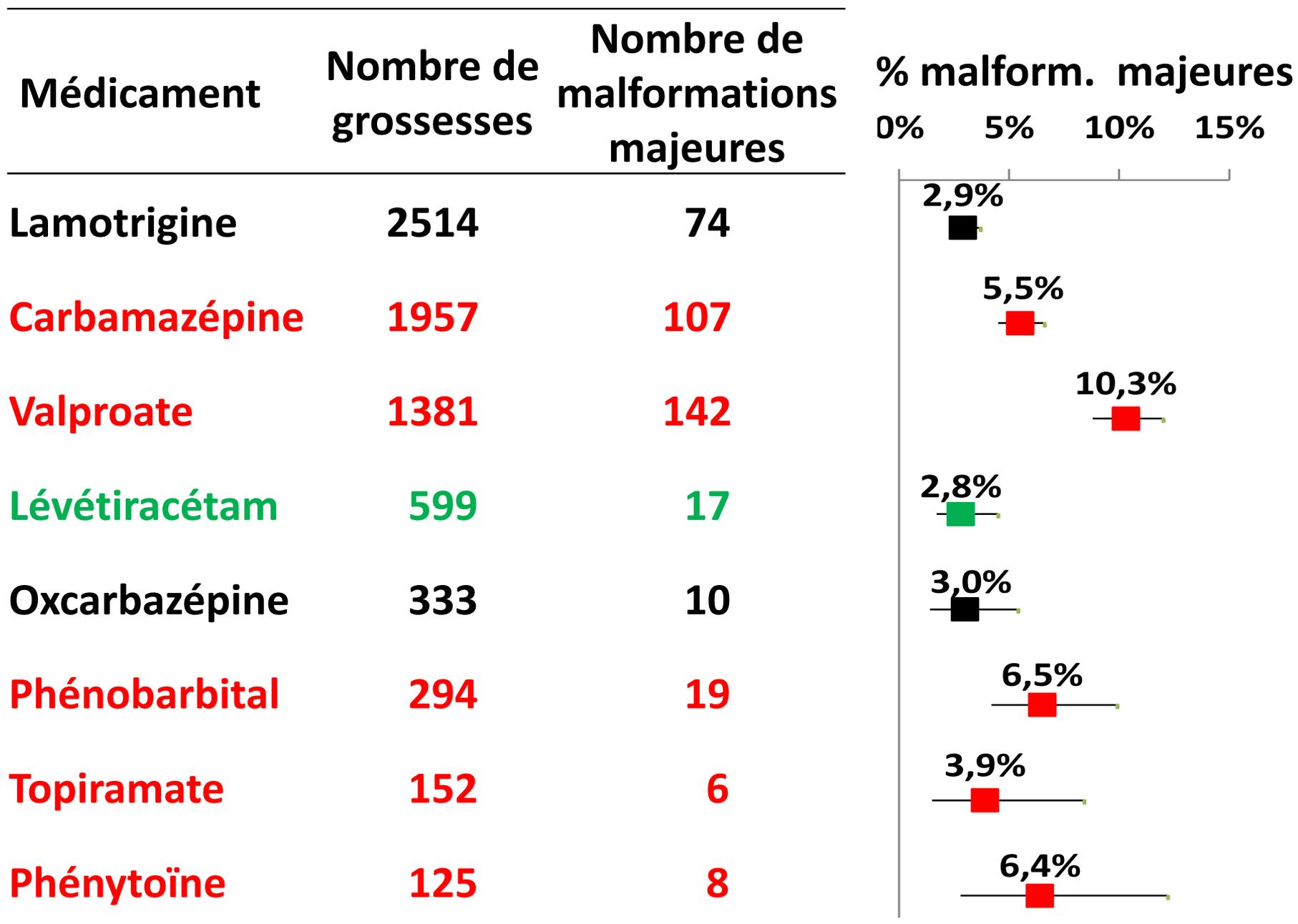


CNAM, malformations majeures, monothérapies triées sur précision

Médicament	Nbre de Grossesses	Nbre malf.
Lamotrigine	3 000	40
Prégabaline	1 700	25
Clonazepam	1 000	13
Olanzapine	800	9
Lévétiracétam	600	6
Gabapentine	400	2
Aripiprazole	800	14
Carbamazépine	500	6
Valproate bi	700	16
Rispéridone	500	10
Topiramate	500	12
Valproate épi	900	41
Oxcarbazépine	140	1
Quétiapine	220	4
Lithium	140	4
Phénobarbital	80	2



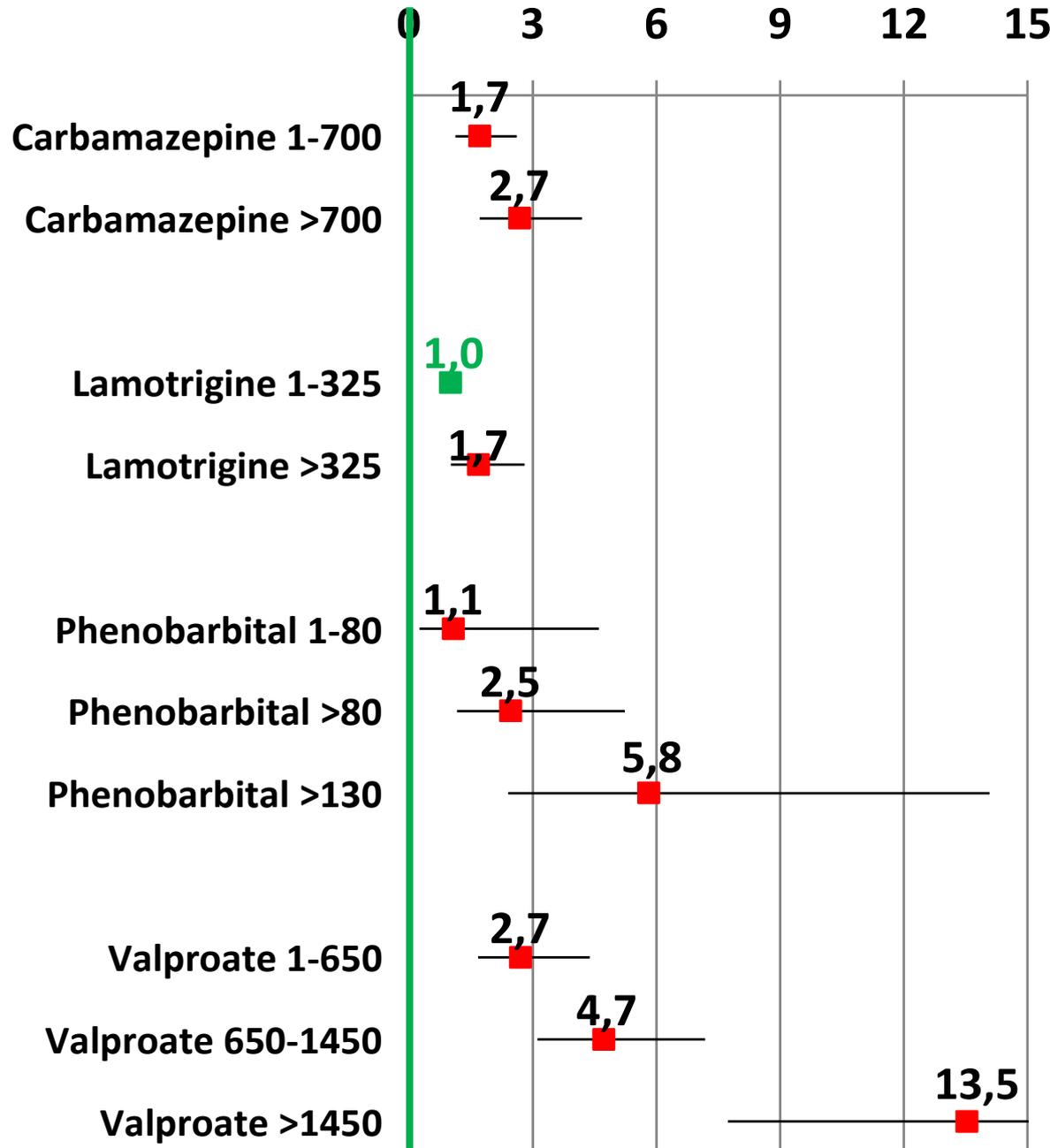
Tomson, malformations majeures, monothérapies triées sur précision



Tomson, comparaison avec lamotrigine <325 mg/jour

Risque augmenté en fonction de la dose en mg/jour

Référence : Lamotrigine ≤325 mg/jour



Conclusion sur risque de malformation majeure	Médicament	Nbre études	Multiplication du risque
* effet dose	Valproate*	3	3
	Phénobarbital*	3	2
	Phénytoïne	2	2
	Topiramate	3	2
	Carbamazépine*	3	2
	Lamotrigine*,	3	Entre 1 et 1,4
	Clonazépam,	2	
	Oxcarbazépine	3	
	Lévétiracétam	3	1
	Gabapentine	2	1

Conclusion sur risque de malformation majeure	Médicament	Nbre études	Multiplication du risque
* effet dose	Dépakine,...*	3	3
	Gardéнал*	3	2
	Di-Hydan	2	2
	Epitomax	3	2
	Tégréтол*	3	2
	Lamictal*,	3	
	Rivotril,	2	Entre 1 et 1,4
	Trilectal	3	
	Keppra	3	1
	Neurontin	2	1

CNAM : détail des risques de malformation majeure avec valproate pour épilepsie en mono ou polythérapie

Type de malformation	Nombre de malformations		Rapport des risques
	Observé 1 345 grossesses exposées	Attendu (1,9 millions gross. non exposées)	
Spina bifida	9	0,4	20
Polydactylie préaxiale	4	0,3	14
Craniosténose	5	1	9
Microcéphalie	3	0,3	9
Atrésie anorectale	3	0,4	7
Cardiaque	44	7	6
Anomalie oro-faciale	10	2	5
Hypospadias	10	2	4
Maladie kystique rénale	1	0,5	2
Autres	2	3	1
Total	68	13	5

2. Problèmes neurologiques

2. Problèmes neurologiques

Analyse de 29 études de cohorte sur 5 100 enfants exposés ou non in utero à des antiépileptiques

Etudes des risques de

- Retard mental**
- Retard psychomoteur**
- Retard de langage**
- Autisme, dyslexie**
- Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention**

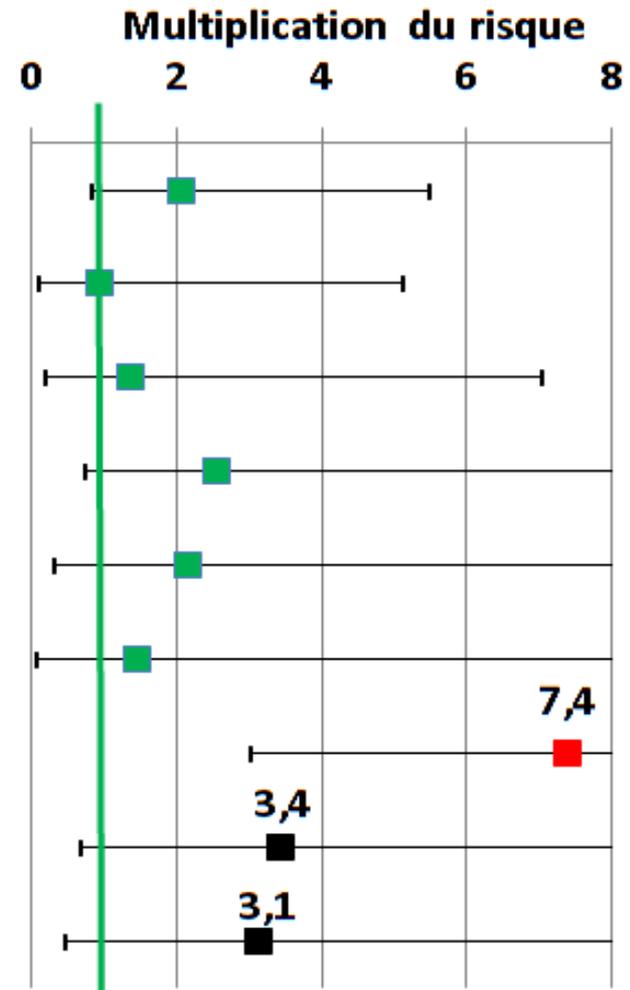
1.1 Retard mental (933 enfants)

Enfants exposés
in utero à

Risque si exposé /
Risque non exposé

Tri sur précision

Carbamazépine	2,1
Lamotrigine	0,9
Phénobarbital	1,4
Phénytoïne	2,6
Primidone	2,2
Gabapentine	1,5
Valproate	7,4
Lévétiracétam	3,4
Topiramate	3,1



1.2 Retard psychomoteur (1 145 enfants)

Enfants exposés in utero à

Risque si exposé /
Risque non exposé

Phénobarbital 1,0

Carbamazépine 1,7

Lamotrigine 1,9

Lévétiracétam 0,3

Valproate 4,2

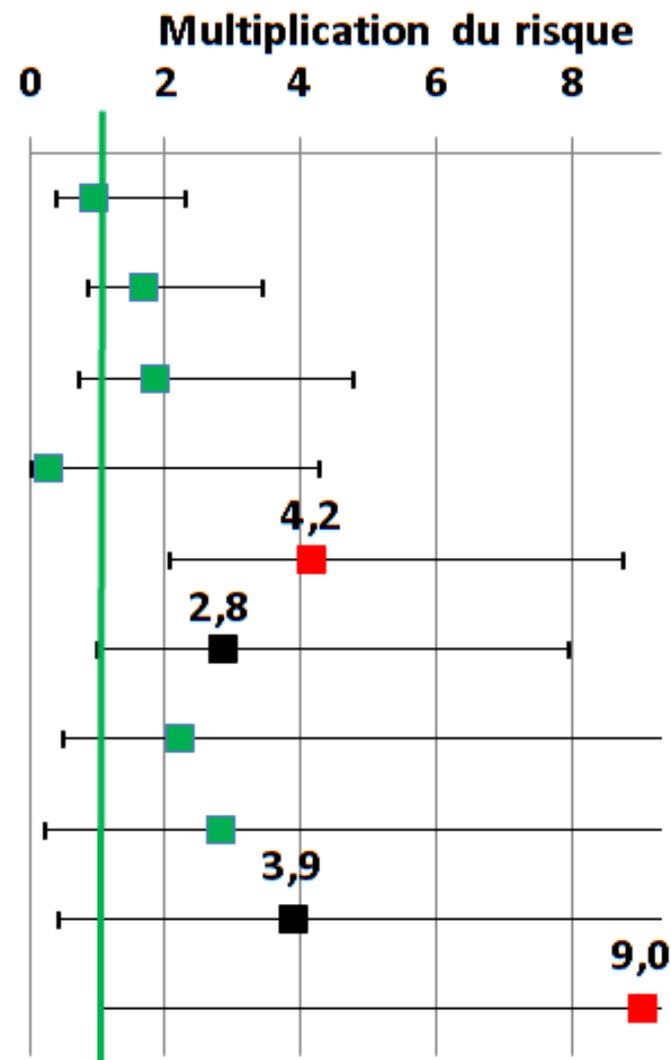
Phénytoïne 2,8

Clonazépam 2,2

Clobazam 2,8

Topiramate 3,9

Gabapentine 9,0



Conclusions

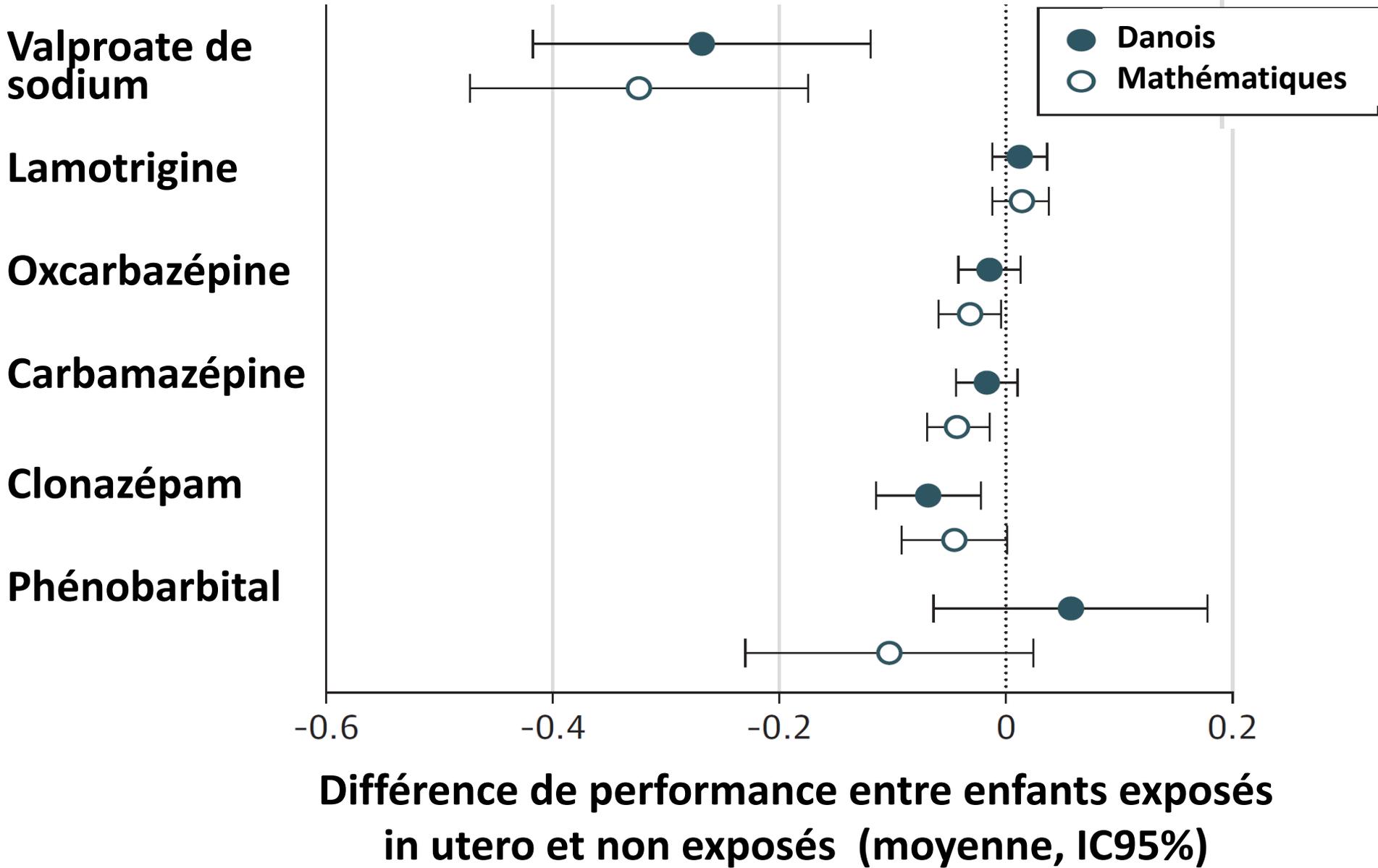
Le **Valproate** est certainement l'antiépileptique qui donne le plus de troubles neurologiques chez les enfants exposés in utero.

On observe un risque élevé pour chacun des troubles étudiés.

3. Difficultés scolaires **Elkjaer et coll. Etude danoise**

**240 000 enfants de 13 ans en
moyenne testés en quatrième
en Danois et Mathématiques**

Elkjaer et coll. JAMA neurology 2018. Etude au Danemark 240 000 enfants de 13 ans environ testés en quatrième



Conclusion

- **Les différents médicaments n'ont pas les mêmes effets indésirables**
Le valproate est le plus tératogène, et donne le plus de troubles neurologiques et de retards scolaires
- **Il faut continuer à les étudier**

Différence de performance avec groupe non exposé

-0,6 -0,4 -0,2 0,0 0,2

Valproate	Danois	151
	Maths	151
Lamotrigine	Danois	117
	Maths	115
Oxcarbazépine	Danois	125
	Maths	124
Carbamazépine	Danois	182
	Maths	184
Clonazepam	Danois	101
	Maths	100
Phénobarbital	Danois	59
	Maths	54

